

Alta frecuencia de dislipidemias en niños y adolescentes con Síndrome de Down

High frequency of dyslipidemia in children and adolescents with Down Syndrome

María J. de la Piedra^a, Gigliola Alberti^b, Jaime Cerda^c, Antonia Cárdenas^d,
María A. Paul^a, Macarena Lizama^{a,e}

^aDivisión de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^bDepartamento de Gastroenterología y Nutrición, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^cDepartamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^dEscuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^eCentro UC Síndrome de Down, Santiago, Chile

Recibido el 6 de febrero de 2017; aceptado el 31 de marzo de 2017

Resumen

El síndrome de Down (SD) presenta mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas asociadas a mayor morbimortalidad por enfermedad cardiovascular. Algunos estudios han mostrado un peor perfil lipídico en niños con SD, sin embargo, hasta el momento no existen recomendaciones de tamizaje para dislipidemia en estos pacientes. **Objetivo:** Describir la frecuencia de dislipidemia en una población chilena de niños y adolescentes con SD. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo, que incluyó pacientes con SD entre 2 y 18 años, participantes de un programa de salud para personas con SD en la Red de Salud UC CHRISTUS, entre los años 2007 y 2015. Se incluyeron pacientes que tuvieran perfil lipídico tomado entre sus exámenes de rutina. Se registraron características clínicas, comorbilidades relevantes, malformaciones, medicamentos, estado nutricional y estado puberal. El diagnóstico de dislipidemias se realizó de acuerdo a los criterios de la NHLBI 2011. **Resultados:** Se revisaron las fichas clínicas de 218 niños con SD, 58,3% tenía algún tipo de dislipidemia. Las más frecuentes fueron colesterol HDL bajo (15,1%) e hipertrigliceridemia (12,8%). La dislipidemia aterogénica (C-HDL bajo más hipertrigliceridemia) fue la dislipidemia combinada más frecuente (13,3%), la cual no se asoció a sobrepeso u obesidad. **Conclusiones:** Se encontró una alta frecuencia de dislipidemia en niños y adolescentes chilenos con SD. Nuestros resultados nos hacen sugerir la realización de un perfil lipídico de forma temprana a todos los pacientes con SD, independiente de la presencia de factores de riesgo de dislipidemia.

Palabras clave:

Dislipidemias,
Síndrome de Down,
Niño,
Adolescente

Abstract

Down Syndrome (DS) shows an increased risk of chronic diseases, associated to higher morbidity and mortality for cardiovascular disease. Some studies have shown a worse lipid profile in children with DS, however, until now there is no recommendation for screening for dyslipidemia in these subjects. **Objective:** To describe the frequency of dyslipidemia in a population of Chilean children and adolescents with DS. **Patients and Method:** Retrospective study, including patients with DS, aged 2 to 18 years, who participated in a special health care program for people with DS in Health Net UC CHRISTUS, between 2007 and 2015. Patients who had a lipid profile between their routine laboratory tests were included. Clinical characteristics, relevant comorbidities, malformations, medications, nutritional status and pubertal development were obtained from medical records. Diagnosis of dyslipidemia was considered according to the criteria of the NHLBI 2011. **Results:** The medical records of 218 children with DS were revised, 58,3% had some type of dyslipidemia. The most frequent single dyslipidemias were low HDL Chol (15,1%) and hypertriglyceridemia (12,8%). Atherogenic dyslipidemia (low HDL plus hypertriglyceridemia) was the most frequent combined dyslipidemia (13,3%). The occurrence of atherogenic dyslipidemia was not associated with overnutrition and obesity. **Conclusions:** A high frequency of dyslipidemia was found in Chilean children and adolescents with DS. Our results make us suggest that lipid profile should be performed early in all patients with DS, independent of the presence of risk factors for dyslipidemia.

Keywords:

Dyslipidemia,
Down síndrome,
Child,
Adolescent

Introducción

El síndrome de Down (SD) es la cromosomopatía viable más frecuente en todo el mundo, con una prevalencia entre 1 en 691 recién nacidos vivos en los Estados Unidos¹ a 1 en 400 recién nacidos vivos en Chile².

Las personas con SD desarrollan con mayor frecuencia patologías como sobrepeso, obesidad y dislipidemias, lo cual contribuye a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Si bien algunos autores han reportado una baja incidencia de lesiones ateroscleróticas en adultos con SD, posiblemente reduciendo el riesgo de eventos coronarios³, otros reportes muestran que estos pacientes presentan aproximadamente cuatro veces mayor riesgo de muerte por cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular en la edad adulta que la población general⁴.

Debido a los avances en prevención, diagnóstico y manejo de sus comorbilidades, las personas con SD tienen una esperanza de vida cada vez mayor, aumentando desde 9 años de sobrevida en los primeros reportes⁵, a sobre 60 años en la actualidad⁶. Los avances mencionados y la exposición a nuevos factores ambientales, hacen que el riesgo cardiovascular real de estos pacientes sea desconocido en la actualidad.

Un diagnóstico asertivo de dislipidemias permite un inicio temprano de su tratamiento, que consiste principalmente en cambios del estilo de vida, incluyendo modificaciones en los hábitos dietéticos y ejercicio. En caso de ausencia de respuesta a esta primera etapa, debe considerarse el inicio de terapia farmacológica^{7,8}.

Hasta la fecha, existen pocos estudios que caractericen el perfil lipídico de la población con SD, en su

mayoría estudios caso-control con tamaños muestrales pequeños, varios de ellos en población adulta^{9,10}. Los estudios en población pediátrica muestran una mayor incidencia de dislipidemia en los niños con SD en comparación con la población pediátrica general¹¹, y sugieren que esta condición sería independiente del estado nutricional¹².

Las descripciones reportadas del perfil lipídico en pacientes con SD son variables, siendo los hallazgos más constantes los triglicéridos (TG) elevados y los valores bajos de partículas de colesterol de alta densidad (C-HDL)^{9-11,13}. Sin embargo, a la fecha no existe una caracterización adecuada del perfil lipídico de los niños con SD, y si esto contribuye a un mayor riesgo de ECV, sigue siendo controvertido.

El objetivo de nuestro estudio es determinar la frecuencia y describir el perfil de dislipidemias en una población chilena de niños y adolescentes con SD con factores de riesgo.

Pacientes y Método

Diseño del estudio

Estudio transversal que incluye pacientes con SD, con edades comprendidas entre los 2 y 18 años, atendidos en un programa de salud para personas con SD en la Red de Salud UC CHRISTUS entre los años 2007 y 2015.

Sujetos del estudio

Pacientes con SD que tenían un perfil lipídico (PL) realizado entre sus exámenes de laboratorio de rutina.

La decisión de medir PL fue realizada por su médico tratante, basada en la presencia de factores de riesgo de dislipidemia, tales como antecedentes familiares de dislipidemia, sobrepeso o hipotiroidismo (todos los exámenes se realizaron rutinariamente en ayunas).

Se eligió el peor PL disponible en la ficha clínica del paciente. Este correspondía al PL con el mayor número de lípidos plasmáticos alterados, y, en segundo lugar, a los valores más alejados del rango normal.

Dos investigadores revisaron las fichas clínicas y la información concomitante al momento de la medición del PL. Se registraron las siguientes características: características epidemiológicas (edad, sexo), antecedentes familiares de dislipidemia y ECV temprana (datos obtenidos mediante entrevista a los padres), comorbilidades relevantes (hipotiroidismo, diabetes mellitus, enfermedad celíaca), malformaciones (malformaciones gastrointestinales y cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas), medicamentos asociados al desarrollo de dislipidemias (ej. risperidona y quimioterapia), estado nutricional y desarrollo puberal.

Definiciones

El diagnóstico de dislipidemias se realizó según los criterios del National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI)¹⁴: colesterol total (CT) ≥ 200 mg/dl, colesterol no incluido en partículas de alta densidad (C- no HDL) ≥ 145 mg/dl, partículas de colesterol de baja densidad (C-LDL) ≥ 130 mg/dl, partículas de colesterol de alta densidad (C-HDL) ≤ 40 mg/dl, triglicéridos (TG) ≥ 100 mg/dl (2-9 años) y ≥ 130 mg/dl (10-18 años).

Las dislipidemias se clasificaron como a) Dislipidemias Aisladas, cuando sólo uno de los cinco lípidos del perfil estaba alterado, b) Dislipidemias Combinadas: b1) Dislipidemia Aterogénica (DA) cuando se encontró TG elevados y C-HDL bajo, con CT y C-LDL dentro de rango normal; b2) Dislipidemia Mixta cuando se encontró CT elevado y/o C-LDL elevado, con TG elevados y C-HDL normal¹⁵.

Los criterios de diagnóstico nutricional se resumen en la tabla 1^{16,17}. El diagnóstico de talla baja se consideró para todas las edades, como Talla/Edad $< p3$, de acuerdo a las curvas de crecimiento para SD¹⁷.

La presencia de antecedentes familiares de dislipidemia se consideró como cualquier dislipidemia en padres o hermanos, y se consideró ECV temprana la presencia de infarto agudo al miocardio, angina tratada, intervenciones por enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular o enfermedad cardíaca súbita en padre o hermano antes de los 55 años de edad, o en madre o hermana antes de los 65 años de edad.

Aspectos éticos

Estudio aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile (código de registro # 14-064). Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, se aprobó una dispensa de consentimiento.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se describieron en términos de número y porcentaje, y las variables numéricas en términos de mediana y rango. Para DA se analizó la asociación cruda (no dislipidemia vs DA) con las siguientes variables: sexo (hombre vs mujer), edad (mediana y rango), hipotiroidismo (sí vs no), historia familiar de dislipidemias (sí vs no) y diagnóstico nutricional (peso normal o desnutrición vs sobrepeso u obesidad) utilizando la prueba exacta de Fisher. Los cálculos se realizaron con el software SPSS 22.0. Todos los valores $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Se examinaron las fichas clínicas de 218 niños y adolescentes con SD. Las características clínicas del grupo de estudio se detallan en la tabla 2. El 58,3% de

Tabla 1. Criterios de Diagnóstico Nutricional

Edad (años)	2-5	6-18
Parámetro	IPT* según curvas de crecimiento para SD ¹²	IMC† /edad según curvas de crecimiento OMS ¹³
Desnutrición	< 85%	< -2 SD
Riesgo de desnutrición	85-90%	-2 to -1 SD
Eutrofia	90-110%	-1 to +1 SD
Sobrepeso	110-120%	+1 to +2 SD
Obesidad	> 120%	> +2 SD

IPT: Índice Peso Talla; SD: Síndrome de Down; IMC: Índice de Masa Corporal; OMS: Organización Mundial de la Salud; DS: Desviación Estándar. *IPT= Índice Peso Talla (%) calculado como (Peso real x 100)/Peso esperado; Peso esperado considerado como p50 para la talla. † IMC= Índice de Masa Corporal, calculado como Peso (kg) /Talla (m)²

los pacientes (N = 127) tuvo al menos un lípido plasmático fuera de rango normal. La frecuencia de cada dislipidemia se describe en la figura 1. El tipo más frecuente de dislipidemia encontrado fue el C-HDL bajo (15,1%), seguido por la DA (13,3%). Los valores de cada lípido plasmático (mediana y rango) en el grupo con dislipidemia se detallan en la tabla 3.

Entre los pacientes con dislipidemia, sólo un 49% (N = 62) tenía un lípido plasmático alterado (dislipidemia aislada), 26% tenía dos lípidos plasmáticos al-

terados, 13% tenía tres, 9% tenía cuatro, y 3% de la población estudiada tenía los cinco lípidos plasmáticos fuera de rango normal. Dentro del grupo de pacientes con dos lípidos plasmáticos alterados, la combinación más frecuente fue HDL-C bajo y TG elevados. La frecuencia de dislipidemias aisladas y combinadas se detalla en la tabla 4.

Se comparó el grupo de pacientes con DA con el grupo sin dislipidemia, analizando por edad, sexo, estado nutricional, hipotiroidismo y antecedentes familiares de dislipidemia y ECV prematura. Al evaluar por edad, los pacientes con DA eran más jóvenes que los pacientes sanos (3,91 años vs 5,08 años, $p = 0,006$). No se observaron diferencias por género.

En los pacientes con hipotiroidismo se observó una tendencia a una mayor frecuencia de DA, en comparación con los pacientes sin hipotiroidismo, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (28,6% vs 13,9%, $p = 0,105$). Al analizar por antecedentes familiares, no se observaron diferencias significativas. En

Tabla 2. Características descriptivas de la población estudiada

Variables	n (%)
N	218
Edad en años: Mediana (rango)	4,5 (2-18,3)
Hombres	115 (52,8)
Desarrollo puberal*	19 (8,8)
<i>Diagnóstico nutricional</i>	
Eutrofia	152 (74,5)
Sobrepeso y obesidad	43 (21,1)
Desnutrición	9 (4,4)
Antecedentes familiares de riesgo [†]	23 (16,3)
Hipotiroidismo	156 (71,6)
Cardiopatías congénitas [‡]	61 (27,9)
Malformaciones gastrointestinales	16 (7,3)
Diabetes Mellitus tipo 1	2 (0,9)
Enfermedad celíaca	4 (1,8)
Medicamentos relevantes [§]	11 (5,0)

*Desarrollo puberal: Tanner ≥ 2 . [†]Historia familiar de dislipidemia o ECV prematura (Infarto agudo al miocardio, angina tratada, intervenciones por enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, o enfermedad cardíaca súbita en padre o hermano < 55 años, o madre o hermana < 65 años de edad). [‡]Cardiopatías congénitas que requirieron cirugía.

[§]Medicamentos relevantes: Quimioterapia y Risperidona.

Tabla 3. Valores de los lípidos plasmáticos en el grupo con Dislipidemia

Dislipidemia	Mediana (mg/dL)	Rango (mg/dL)
CT elevado	215,5	200-275
C-LDL elevado	138	130-209
C-HDL bajo	35	16-39
C-no HDL elevado	156,5	145-238,6
TG elevados	126	100-253

CT: Colesterol Total; C-LDL: Partículas de colesterol de baja densidad; C-HDL: Partículas de colesterol de alta densidad; C- no HDL: Colesterol no incluido en partículas de alta densidad; TG: Triglicéridos.

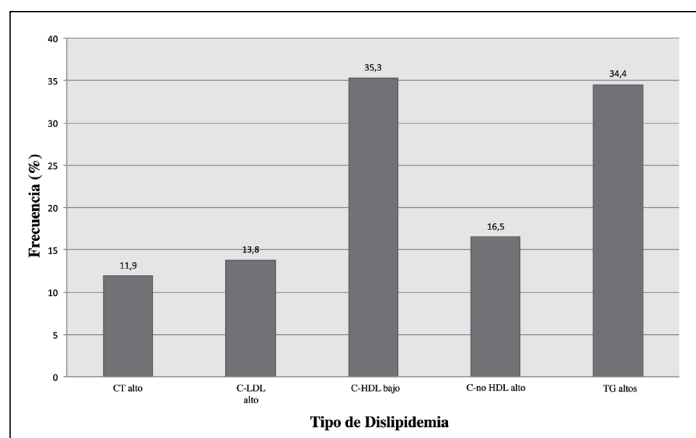


Figura 1. Frecuencia de Dislipidemias según tipo. La dislipidemia más frecuente fue C-HDL bajo, seguida por la Hipertrigliceridemia. CT: Colesterol Total; C-LDL: Partículas de colesterol de baja densidad; C-HDL: Partículas de colesterol de alta densidad; C- no HDL: Colesterol no incluido en partículas de alta densidad; TG: Triglicéridos.

Tabla 4. Frecuencia de Dislipidemias aisladas y combinadas

Dislipidemia	Frecuencia n (%)
<i>Dislipidemias aisladas</i>	
CT elevado	1 (0,5)
C-LDL elevado	0 (0)
C-HDL bajo	33 (15,1)
C-no HDL elevado	0 (0)
TG elevados	28 (12,8)
<i>Dislipidemias combinadas</i>	
Aterogénica	29 (13,3)
Mixta	6 (2,8)
Total	97 (44,5)

CT: Colesterol Total; C-LDL: Partículas de colesterol de baja densidad; C-HDL: Partículas de colesterol de alta densidad; C- no HDL: Colesterol no incluido en partículas de alta densidad; TG: Triglicéridos.

relación al estado nutricional, destaca que el grupo con sobrepeso y obesidad no tuvo tendencia a una mayor frecuencia de DA.

Discusión

Se encontró una alta frecuencia de dislipidemia en nuestro grupo de estudio, cercana al 60%. Esta frecuencia es mucho mayor a la reportada en la población pediátrica general, que varía entre 15 y 30%^{15,18-20}. En el análisis de dislipidemias aisladas y combinadas, nuestros resultados mostraron tendencias similares a estudios previos^{9,10,15} en los cuales el C-HDL bajo, TG elevados y DA fueron los tipos más frecuentes de dislipidemia.

En relación a las características clínicas de nuestro grupo de estudio, se observó una mayor frecuencia de hipotiroidismo (76,1%) que en reportes previos, donde se estima en 17 a 35% de los niños con SD^{21,22}. Este hallazgo podría explicarse por el hecho de que nuestro grupo de estudio fue seleccionado entre pacientes con factores de riesgo de dislipidemia. Destaca en nuestros resultados que la presencia de cada tipo de dislipidemia no se relacionó con el estado nutricional, asemejándose a los resultados obtenidos por Adelekan et al., donde los niños con SD tenían un PL menos favorable que sus hermanos independiente del estado nutricional¹². De hecho, en nuestro estudio, la frecuencia de sobrepeso y obesidad es relativamente baja (21,1%), probablemente debido a un seguimiento médico estricto. Por otra parte, se podría proponer que las dislipidemias se asocian a algún factor genético que influye en el metabolismo del colesterol, más que a los hábitos saludables como dieta y ejercicio.

Decidimos utilizar la clasificación de dislipidemias como aislada o combinada, debido a sus características clínicas bien descritas. La hipertrigliceridemia pura se asocia frecuentemente con obesidad, alta adiposidad visceral, resistencia a la insulina y otras complicaciones metabólicas⁸, que son comunes entre las personas con SD¹².

Por otra parte, el C-HDL bajo generalmente es secundario a obesidad central, y se asocia con sedentarismo y dietas pobres en grasas monoinsaturadas. En algunos casos, aunque poco frecuentes, se asocia con formas familiares²³⁻²⁵. Sería interesante tener mayor información sobre los hábitos alimentarios de nuestro grupo de estudio, si bien generalmente las recomendaciones médicas incluyen una dieta saludable.

La alta frecuencia de hipertrigliceridemia y C-HDL bajo encontradas resulta preocupante, debido a su asociación con síndrome metabólico^{26,27} y ECV²⁸. Además, la DA en la infancia es predictiva de aterosclerosis acelerada y eventos cardiovasculares tempranos en la vida adulta⁷.

La Academia Americana de Pediatría, en consenso con el panel de expertos de la NHLBI¹⁴, recomiendan el cribado universal de dislipidemias, con un primer PL en la etapa prepuberal (9-11 años) y un segundo PL entre los 17-21 años. Sin embargo, este enfoque es controversial, ya que múltiples entidades^{8,29-31} recomiendan un cribaje selectivo, a realizarse sólo en grupos de alto riesgo.

Llama la atención que la condición de SD no ha sido considerada como un factor de riesgo independiente de ECV³². Además, a la fecha, las guías clínicas para supervisión de salud en SD^{33,34} no incluye el cribado de dislipidemias dentro de sus recomendaciones. Por esta razón, resulta relevante la realización de nuevos estudios controlados por comorbilidades y factores de riesgo, para evaluar la realización de cribado de dislipidemias en esta población y considerar posibles tratamientos preventivos para ECV.

Nuestros resultados son similares a los reportados previamente. Dentro de las fortalezas de nuestro estudio, en primer lugar, a nuestro conocimiento, esta es la cohorte más grande (n = 218) que evalúa este problema. En segundo lugar, reporta el perfil lipídico de una población exclusivamente pediátrica con SD, mientras que los estudios previos se centran principalmente en adultos. En tercer lugar, el uso de las definiciones de dislipidemias de la NHLBI permite una comparación adecuada de nuestros resultados con la literatura previa. Además, la clasificación de las dislipidemias como aisladas o combinadas permite analizar las implicancias clínicas directas de cada una.

Por otra parte, reconocemos algunas limitaciones. En primer lugar, la naturaleza retrospectiva del análisis confiere mayor riesgo de sesgo de selección. El hecho de que nuestro grupo de estudio se seleccionó entre los pacientes con factores de riesgo de dislipidemia, correspondientes a un único centro de salud, hace que nuestros resultados no sean necesariamente válidos para la población general con SD. Sin embargo, debido a la alta prevalencia de SD en nuestro centro, y al hecho de que la Red de Salud UC CHRISTUS es un centro de referencia en nuestro país, consideramos que nuestra muestra es aceptable. Sin embargo, nuevos estudios prospectivos son necesarios para confirmar estos resultados.

Nuestros hallazgos sugieren que la condición de SD por sí misma confiere un mayor riesgo de dislipidemias, independiente de la presencia de comorbilidades clásicamente relacionadas con PL anormal, tales como sobrepeso, obesidad e hipotiroidismo. Se podría especular que esto está directamente relacionado a una causa genética, una forma especial de metabolismo lipídico^{11,35} o a otras condiciones asociadas al SD que no han sido estudiadas hasta el momento.

A pesar de que la población estudiada corresponde a una muestra sesgada, la alta frecuencia de dislipidemia encontrada, en comparación con la población pediátrica general, y el desarrollo de dislipidemias a edades tempranas, sugieren la necesidad de precauciones clínicas tempranas en este grupo.

Este estudio proporciona propuestas para nuevas líneas de investigación en esta población, tales como la búsqueda de dislipidemias en todos los pacientes con esta condición genética. Además, la vigilancia a largo plazo de estos pacientes sería necesaria para evaluar la frecuencia de dislipidemia independiente de la presencia de factores de riesgo asociados, y para correlacionar dislipidemia y ECV, con el fin de clarificar el riesgo de enfermedad coronaria en adultos con SD. Por otro lado, la realización de estudios prospectivos permitiría el desarrollo de recomendaciones generales de cribado e intervenciones para este grupo.

En conclusión, nuestro estudio sugiere que el cribado de dislipidemias debe realizarse tempranamente en todos los pacientes con SD, y que la condición de SD debe considerarse como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de dislipidemia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación hu-

mana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Salesa Barja (Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile), por su contribución en el análisis e interpretación de nuestros resultados.

Referencias

- Parker SE, Mai CT, Canfield MA, et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res Part A-Clin Mol Teratol*. 2010;88(12):1008-16.
- Nazer HJ, Cifuentes OL. [Prevalence of congenital malformations at birth in Chilean maternity hospitals]. *Rev Med Chile* [Internet]. 2014;142(9):1150-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25517055> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
- Sobey CG, Judkins CP, Sundararajan V, Phan TG, Drummond GR, Srikanth VK. Risk of Major Cardiovascular Events in People with Down Syndrome. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(9):e0137093. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26421620> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
- Hill DA, Gridley G, Cnattingius S, et al. Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med* [Internet]. 2003;163(6):705-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12639204> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
- Penrose LS. The incidence of mongolism in the general population. *J Ment Sci* [Internet]. 1949;95(400):685-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18148788> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
- Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clin Genet* [Internet]. 2002;62(5):390-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12431254> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
- Kavey REW. Combined dyslipidemia in childhood. *J Clin Lipidol*. Elsevier Inc; 2015;9(5):S41-56.
- Barja S, Cordero ML, Baeza C, Hodgson MI. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en niños y adolescentes. *Rev Chil pediatría*. 2014;85(3):367-77.
- Nishida Y, Akaoka I, Nishizawa T, Maruki M, Maruki K. Hyperlipidaemia in patients with Down's syndrome. *Atherosclerosis* [Internet]. 1977;26(3):369-72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/139898> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
- Salo MK, Solakivi-Jaakkola T, Kivimäki T, Nikkari T. Plasma lipids and lipoproteins in Down's syndrome. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 1979;39(5):485-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/160610> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
- Zamorano A, Guzmán M, Aspíllaga M, Avendaño A, Gatica M. [Concentrations of serum lipids in children with Down's syndrome]. *Arch Biol Med Exp (Santiago)* [Internet]. 1991;24(1):49-55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1845017> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
- Adelekan T, Magge S, Shults J, Stallings V, Stettler N. Lipid profiles of children with Down syndrome compared with their siblings. *Pediatrics* [Internet].

- 2012;129(6):e1382-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585768> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
13. Pueschel SM, Craig WY, Haddow JE. Lipids and lipoproteins in persons with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* [Internet]. 1992;36 (Pt 4):365-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1388078> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 14. 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* [Internet]. 2011;S213-56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22084329> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 15. Barja Yáñez S, Arnaiz Gómez P, Villarroel Del Pino L, et al. Dyslipidemias in School-Age Chilean Children: Prevalence and Associated Factors. *Nutr Hosp* [Internet]. 2015;31(5):2079-87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25929377> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 16. WHO. WHO Growth Charts 2007 [Internet]. World Health Organisation Website. 2007. Available from: <http://www.who.int/growthref/en>
 17. Pastor X, Quintó L, Corretger JM, Gassió R, Hernández M, Serés A. Tablas de crecimiento actualizadas de los niños españoles con síndrome de Down. *Rev Medica Int Sobre El Sindr Down*. 2004;8(3):34-46.
 18. Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, Ostchega Y, Freedman DS, Ogden CL. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2015;169(3):272-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599372> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 19. Burrows AR, Leiva BL, Weistaub G, et al. [Prevalence of metabolic syndrome in a sample of Chilean children consulting in an obesity clinic]. *Rev Med Chile* [Internet]. 2007;135(2):174-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17406734> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 20. Barja S, Acevedo M, Arnaiz P, et al. [Early markers for atherosclerosis and metabolic syndrome in children]. *Rev Med Chile* [Internet]. 2009;137(4):522-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19623418> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 21. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Annerén G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* [Internet]. 1998;79(3):242-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9875020> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 22. Purdy IB, Singh N, Brown WL, Vangala S, Devaskar UP. Revisiting early hypothyroidism screening in infants with Down syndrome. *J Perinatol* [Internet]. 2014;34(12):936-40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24945161> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 23. de Ferranti SD. Childhood cholesterol disorders: the iceberg base or nondisease? *Med Clin North Am* [Internet]. 2012;96(1):141-54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22391258> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 24. Moschonis G, Mavrogianni C, Karatzi K, et al. Increased physical activity combined with more eating occasions is beneficial against dyslipidemias in children. The Healthy Growth Study. *Eur J Nutr* [Internet]. 2013;52(3):1135-44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22868822> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 25. Hoppu U, Isolauri E, Koskinen P, Laitinen K. Diet and blood lipids in 1-4 year-old children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2013;23(10):980-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182924> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 26. Kwiterovich PO. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008;93(11):4200-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697860> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 27. Zappalla FR, Gidding SS. Lipid management in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2009;38(1):171-83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19217518> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 28. Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, et al. The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2008;9(5):464-71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18507788> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 29. Qureshi N, Humphries SE, Seed M, Rowlands P, Minhas R, NICE Guideline Development Group. Identification and management of familial hypercholesterolaemia: what does it mean to primary care? *Br J Gen Pract* [Internet]. 2009;59(567):773-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19765358> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 30. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* [Internet]. 2015;36(36):2425-37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26009596> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 31. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, et al. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* [Internet]. 2016;316(6):625-33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27532917> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 32. Kavey R-EW, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients. *Circulation*. 2006;114(24).
 33. Bull MJ, Committee on Genetics. Health Supervision for Children With Down Syndrome. *Pediatrics* [Internet]. 2011;128(2):393-406. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/128/2/393>. full%5Cnhttp://pediatrics.aappublications.org/content/128/2/393.full.pdf%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788214 [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 34. Lizama CM, Retamales MN, Mellado SC. [Recommendations for health care of people with Down syndrome from 0 to 18 years of age]. *Rev Med Chile* [Internet]. 2013;141(1):80-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23732418> [Consultado el 16 de octubre de 2016].
 35. Tansley G, Holmes DT, Lütjohann D, Head E, Wellington CL. Sterol lipid metabolism in down syndrome revisited: down syndrome is associated with a selective reduction in serum brassicasterol levels. *Curr Gerontol Geriatr Res* [Internet]. 2012;2012:179318. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22649448> [Consultado el 16 de octubre de 2016].