

HIPERLIPEMIAS

FJ Arroyo Díez, JA Romero Albillos, GN López Valero
Hospital Universitario Materno-Infantil de Badajoz

Arroyo Díez FJ, Romero Albillos JA, López Valero GN. Hiperlipemias.
Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:104-16

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte y discapacidad en los países desarrollados, y la cardiopatía isquémica es el motivo fundamental de dicha mortalidad.

El mecanismo responsable básico de la ECV es la arteriosclerosis, un trastorno de carácter inflamatorio que lesiona y obstruye fundamentalmente las arterias de mediano y gran calibre, lo que conduce a la enfermedad arterial periférica, la cardiopatía coronaria o el accidente cerebrovascular.

Es interesante resaltar el concepto de enfermedad multifactorial que actualmente se aplica a la arteriosclerosis, donde diferentes factores de riesgo –como la edad, el sexo, los antecedentes familiares, los niveles séricos de colesterol y lipoproteínas, la obesidad, la mala alimentación, el sedentarismo, el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, el consumo excesivo de alcohol, el estrés y otros muchos factores con tendencia a agregarse y acrecentarse en el tiempo– influirán de forma distinta sobre el inicio y la evolución de la lesión arteriosclerótica. El World Heart and Stroke Forum clasifica los factores de riesgo cardiovascular en mayores o causales, predisponentes y condicionales.

La hipótesis más sostenida como causa de aterogénesis está relacionada con la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), produciéndose compuestos biológicamente activos que influirán en la integridad funcional de la pared vascular.

En pacientes jóvenes, las evidencias obtenidas de prestigiosos estudios anatomopatológicos documentan claramente una fuerte relación entre la arteriosclerosis y los factores de riesgo cardiovascular. En la actualidad hay un grado importante de evidencia que indica que el proceso de la enfermedad arterioesclerótica cardiovascular se inicia incluso durante la gestación, en relación con los niveles excesivos de colesterol maternos, o en la niñez temprana y es progresivo. La tasa de progresión aumenta significativamente con las anomalías lipídicas y su nivel de gravedad.

Estudios *in vivo* con ecografía para valorar el grosor de la íntima-media de la carótida como indicador de arteriosclerosis vascular han confirmado en gran medida los hallazgos necrópicos en niños y adolescentes.

En estudios muy recientes se ha demostrado que el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria se asocia directamente con el IMC de los niños de 7 a 13 años y de las niñas de 10

a 13 años. La asociación es lineal para cada edad y el riesgo se incrementa según lo hace el IMC. A este incremento no es ajeno el perfil lipídico, ya que por cada unidad de incremento de IMC hay un aumento de los niveles de LDL y una disminución de los niveles de HDL.

Por todo lo anterior, el inicio de una prevención pediátrica desde el nacimiento y una intervención terapéutica enérgica desde la niñez en las situaciones extremas de obesidad y dislipemias, están totalmente justificadas, tanto por el beneficio inmediato como para prevenir, enlentecer o revertir la progresión de la arteriosclerosis y sus consecuencias de morbimortalidad cardiovascular en la edad adulta.

CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERLIPEMIAS

Los pacientes con hiperlipemias han sido clasificados tradicionalmente en cinco grupos principales, según el patrón de lipoproteínas plasmáticas o fenotipo lipoprotéico (I, IIa, IIb, III, IV y V). Esta clasificación fenotípica está siendo progresivamente abandonada y sustituida por otras que tienen en cuenta los factores genéticos implicados y los elementos funcionales alterados en el metabolismo lipídico.

En las nuevas clasificaciones, se dividen en hiperlipemias primarias o genéticas y secundarias o exógenas.

Hiperlipemias primarias o genéticas

Según el gen o los genes implicados pueden ser monogénicas o poligénicas. Las prime-

ras son formas infrecuentes, pero graves, de dislipemias; casi siempre con antecedentes familiares de hipercolesterolemia o ECV prematura, responsable del 20-30% de los infartos de miocardio en personas menores de 50 años. Las formas poligénicas están ocasionadas por la suma del efecto de varios genes. En estos casos, la elevación de los niveles de c-LDL no es un defecto hereditario en su catabolismo sino una sobreproducción hepática de VLDL que se convierte rápidamente en c-LDL, por lo que estos niveles están elevados, pero sin estar elevados los triglicéridos (TG). Son menos graves que las monogénicas y su expresión está influida de forma manifiesta por factores ambientales. Las principales causas son un consumo elevado de grasas, especialmente grasas saturadas y *trans*, y la obesidad, fenómenos ambos de gran prevalencia actualmente en las sociedades occidentales. Son las de mayor incidencia en niños y adolescentes.

En la **tabla 1** se describen la hiperlipemias primarias más importantes, detallando su forma de transmisión, la alteración que la produce, la incidencia, las características clínicas y el perfil lipídico alterado en cada una de ellas.

Hiperlipemias secundarias

Cuando las concentraciones elevadas de colesterol total (CT) y/o TG no están relacionadas con la herencia sino con factores exógenos, principalmente enfermedades orgánicas crónicas o con ciertos fármacos, se denominan hiperlipemias secundarias. La mayoría de estas hiperlipemias secundarias no requieren tratamiento específico de la alteración lipídica si la

Tabla 1. Hiperlipemias primarias.

ALTERACIÓN GENÉTICA	DEFECTO	ANTECEDENTES FAMILIARES	LÍPIDOS ELEVADOS	CLÍNICA	INCIDENCIA
Hipercolesterolemia familiar monogénica*	Defecto en los receptores del c-LDL	Autosómica dominante	Homocigotos CT: 600-1200 LDL > 600 Heterocigotos CT: 300-400 LDL > 200	Xantomas Anillo corneal Infarto < 30 años Xantomas tendinosos Infarto > 40 años	1/millón 1/200 o 1/500
Hipercolesterolemia poligénica*	Desconocido	Poligénica. Algún familiar con CT algo elevado, sin patrón AD	CT < 300		2-5% Forma más frecuente de hipercolesterolemia primaria Representa el 80% de todas
Hiperlipemia familiar combinada***	Varios: Alteración del metabolismo del LDL y la Apo-B. Síntesis incrementada de Apo-B 100	¿AD? Factores genéticos presentes en la familia Distintas hiperlipemias	Diversos fenotipos CT: 190-220 TG: 100-150 Apo-B 100 ↑ HDL ↓	No xantomas	1-2% Forma más común de hiperlipemia familiar encontrada en supervivientes de IAM
Hipertrigliceridemia familiar (endógena)**	Desconocido	Autosómica Dominante con penetrancia reducida	TG: 200-500 CT y c-LDL: N	Variable Formas Leves asintomáticas Formas graves con dolores abdominales recurrentes	0,2-0,3%
Déficit familiar de Apo-B 100*	Alteración del receptor LDL o de la Apo-B 100	Autosómico dominante	CT normal o < 400 c-LDL ↑	Clínica similar a HF heterocigota Xantomas	1/1000
Disbetalipoproteinemia familiar***	Alteración de la Apo-E	Autosómica recesiva	CT: 300-1000 TG: 400-800 LDL y HDL ↓	No en la infancia Adolescentes: xantomas en palma de las manos	1/10 000
Hiperquilomicronemia familiar**	Déficiencia de Lipoproteinlipasa	Autosómica recesiva	TG: 400-4000	En el primer año: hepatoesplenomegalia, xantomas, dolor abdominal cólico Plasma lechoso	1/millón

*Hipercolesterolemias. **Hipertrigliceridemias. ***Hiperlipemias mixtas.

enfermedad causal evoluciona favorablemente; pero si esto no ocurre, debe establecerse

un tratamiento sobre las mismas bases que para las hiperlipemias primarias (tabla 2).

Tabla 2. Causas de hiperlipemias secundarias.

Farmacológicas	Corticoides	Tesaurismosis	Glucogenosis
	Alcohol	Hepatopatías	Esfingolipidosis
	Anticonceptivos orales	Nefropatías	Hepatitis
Endocrinas	Diuréticos	Otros	Atresia biliar
	β-bloqueantes		Cirrosis biliar
	Anabolizantes		Sdme nefrótico
	Ácido retinoico		Síndrome hemolítico-urémico
	Inmunosupresores		Insuficiencia renal crónica
	Obesidad		Anorexia nerviosa
	Hipotiroidismo		Enfermedad de Kawasaki
	Diabetes mellitus		Pancreatitis
	Síndrome de Cushing		Colagenosis (lupus)
	Lipodistrofia		Mieloma
	Hipercalcemia idiopática		Procesos autoinmunes
	Panhipopituitarismo		Síndrome de Klinefelter
Modificada de: Durrington P. Dyslipidaemia. Lancet. 2003;362(9385):717-31.			

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS HIPERLIPEMIAS

Definición

Internacionalmente, es bastante aceptado que el punto de corte de la hipercolesterolemia se establece cuando los niveles séricos de CT, c-LDL y TG están por encima del percentil 95 para la edad y sexo y los de c-HDL por debajo del percentil 5.

En la **tabla 3** se exponen los criterios de categorías de riesgo del NCEP. Aun con sus limitaciones, estos criterios siguen siendo referencia en todo el mundo para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas sobre la hipercolesterolemia en adultos y niños.

Diagnóstico de las hiperlipemias

Se debe realizar una historia familiar, recogiendo los antecedentes de ECV prematura en

padres o abuelos (antes de los 55 años en varones y antes de los 65 en mujeres) y antecedentes en padre o madre de hiperlipemia genética.

Si se detecta una hiperlipemia en un individuo, es necesario el estudio lipídico de los familiares de primer grado, no solo para su correcto diagnóstico sino también para poder identificar a otros sujetos con riesgo aumentado.

En los antecedentes personales se buscará información acerca de los hábitos alimentarios, estilo de vida: sedentaria *versus* realización de actividad y ejercicio, toma de fármacos, hábito tabáquico, y se descartarán posibles causas de hiperlipemia secundaria.

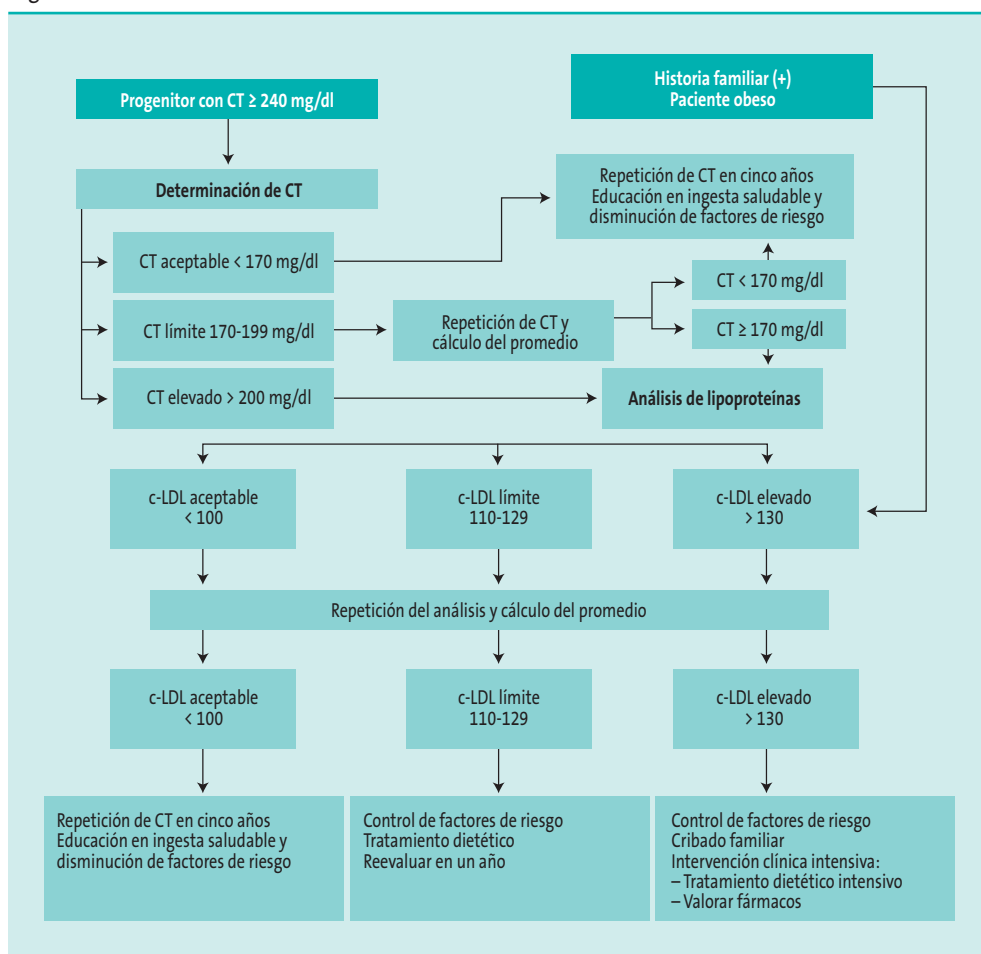
En la exploración física, se anotarán peso, talla e índice de masa corporal (IMC). Se debe tomar la tensión arterial y se realizará una exploración física cuidadosa en busca de **arco corneal** y **xantomas tendinosos** por depósito

Tabla 3. Criterios de categorías de riesgo del NCEP.

CATEGORÍA DE RIESGO	ELEVADO (> P95)	LÍMITE (P75-95)	ACEPTABLE (< P75)	BAJO (< P5)
CT	≥ 200	170-199	< 170	–
c-LDL	≥ 130	110-129	< 110	–
Apo B	≥ 110	90-109	< 90	–
c-HDL	–	–	–	< 35
Apo A1	–	110-120	> 120	< 110
TG	0-9 años > 100 10-19 años > 130	–	–	–

Criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Cholesterol Levels in Children.
Los valores plasmáticos de ApoA1 y ApoB son del National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III).

Figura 1. Cribado selectivo de hipercolesterolemia en la infancia y adolescencia y seguimiento inicial según los valores de c-LDL.



de colesterol, que se localizan fundamentalmente en los tendones extensores de los dedos, el tendón de Aquiles y los tendones de la superficie plantar del pie; **xantomas tuberosos** en codos y rodillas y **xantomas eruptivos** en glúteos, abdomen y extremidades.

En la analítica se solicitará:

- Hemograma, bioquímica y hormonas tiroideas.
- Perfil lipídico: CT, TG y lipoproteínas (c-LDL, c-HDL y c-VLDL).
- Determinaciones especiales a tener en cuenta:
 - Apo A, Apo B, Apo E, Lp-a.
 - Estudio genético de receptores dec-LDL.
 - PCR, fibrinógeno, homocisteína.

En caso de detectarse hiperlipemia, se repetirá la analítica a las 2-4 semanas para confirmar la alteración.

INDICACIONES DE ESTUDIO Y TRATAMIENTO

En el momento actual, el cribado universal de alteraciones lipídicas no se indica en la edad pediátrica.

Hasta 1998 se aceptaba el cribado selectivo en niños y adolescentes según las recomendaciones del Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría. Se valoraba el CT o el c-LDL en el cribado según el criterio por el que se decidía realizar el estudio (**figura 1**).

En julio de 2008, esta Academia publicó unas nuevas recomendaciones para el manejo de la hipercolesterolemia en niños que sustituyeron a las anteriores. Estas nuevas recomendaciones, mucho más intervencionistas, fueron motivadas por las evidencias cada vez mayores del inicio de la aterosclerosis en edades tempranas y que su tratamiento en niños puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, y por la alarmante epidemia de obesidad en niños, con su subsecuente incremento del riesgo de diabetes tipo 2, hipertensión y síndrome metabólico que aumentan el riesgo de ECV en adultos jóvenes (**tabla 4**).

Parece que la población diana que requiere cribado oscila entre el 40 y el 60% de la población infantojuvenil, entre otras razones debido al gran aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad.

El objetivo del tratamiento de las hipercolesterolemias es el mantenimiento de los valores de c-LDL por debajo de 110 mg/dl, siendo deseable también cifras de hasta 130 mg/dl en los pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) forma homocigota.

El objetivo del tratamiento de las hipertriglicidemias depende de su asociación a hipercolesterolemia o no. Lo ideal es mantener cifras por debajo de 150 mg/dl y deseable por debajo de 200 mg/dl. En caso de hipercolesterolemia con cifras de TG entre 200 y 500 mg/dl, tendrá prioridad lograr los objetivos de c-LDL. En caso de hipertrigliceridemia sin hipercolesterolemia o TG por encima de 500 mg/dl, independientemente de la cifra de colesterol por el alto riesgo de pancreatitis, el descenso de los TG adquiere un papel primario y se precisaría tratamiento farmacológico específico.

Tabla 4. Comparación de las recomendaciones de la AAP sobre hipercolesterolemia en 1998 y 2008.

	1998	2008
Screening	<ol style="list-style-type: none"> 1. Medida del CT (sin ayunas) o Lípidos (en ayunas) según el algoritmo 2. Recomendado con historia familiar de hipercolesterolemia o ECV temprana 3. Opcional en casos de historia familiar desconocida 4. Al menos cada cinco años 5. Usa el mismo punto de corte para todas las edades y sexo 6. Sin recomendaciones específicas para hipertrigliceridemia y niveles bajos de c-HDL 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluar el perfil de lípidos en ayunas 2. Sin cambios 3. Recomendado en casos de historia familiar desconocida 4. Cada 3-5 años empezando a los dos años de edad 5. Usa puntos de corte específicos de edad y sexo 6. Mide niveles de TG y c-HDL
Dieta y ejercicio	<ol style="list-style-type: none"> 1. Empieza la terapia nutricional a los dos años de vida 2. (NCEP Diet) <ul style="list-style-type: none"> • Paso 1. Grasa total 20-30% de calorías totales diarias; grasas saturadas < 10%; colesterol < 300 mg/día; si no es efectiva en tres meses, pasar al • Paso 2. Grasa total 20-30% de calorías totales diarias; grasas saturadas < 7%; colesterol < 200 mg/día 3. Estimula el ejercicio regular 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Empieza la terapia nutricional con leche baja en grasa al año de edad en niños en riesgo por obesidad o historia familiar (+) 2. (Dietary Guidelines for Americans) Grasas saturadas < 7%; grasas trans < 1%; colesterol < 200 mg/día; y sugiere administrar fibra en una cantidad de 5 g/día más de la edad del niño hasta 20 g/día a los 15 años. 3. Estimula la actividad física para tratar el sobrepeso y los niveles elevados de TG y bajos de c-HDL
Tratamiento farmacológico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Primera línea: resinas fijadoras de ácidos biliares No se recomiendan estatinas 2. Edad mínima para iniciarlo: diez años 3. Iniciar la farmacoterapia con niveles de c-LDL ≥ 190 mg/dl o ≥ 160 mg/dl con HF (+) o presentar además dos factores de riesgo 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Incluye las estatinas como agentes potenciales de primera línea 2. Edad mínima: ocho años 3. Tratar el c-LDL ≥ 130 mg/dl si presenta además diabetes

Tanto en un caso como en otro deben tratarse los otros factores de riesgo vascular (obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, sedentarismo, trombofilia).

El aporte calórico de la dieta debe ajustarse a su edad, sexo, antropometría y actividad física diaria, buscando como objetivo el peso adecuado a su talla.

TRATAMIENTO DIETÉTICO

Bases generales del tratamiento dietético

El tratamiento puede comenzarse a partir de los dos años de edad, existiendo evidencias suficientes sobre su eficacia y su seguridad. Incluso en niños con sobrepeso mayores de siete meses, pueden emplearse sin perjuicio dietas con restricción en el aporte de grasas.

Se debe reducir el aporte de lípidos y aportar aquellos que tengan un perfil más rico en ácidos grasos monoinsaturados (aceite de semillas) y poliinsaturados (pescado) y más bajo en ácidos grasos saturados (aceites animales), ácidos grasos tipo trans (palma, margarinas, precocinados) y colesterol (alimentos vegetales preferiblemente a animales).

También debe reducirse el aporte de azúcares de absorción rápida y aumentar los de absor-

ción lenta, estimularse el aporte de fibra y el diseño de horario equilibrado de comidas con erradicación de conductas no adecuadas (picoteo, ausencia de desayuno).

La intervención debe ser progresiva, ambiental y ajustada al nivel sociocultural y económico del paciente y su familia.

Las recomendaciones prácticas podrían resumirse en las siguientes:

- El aporte de proteína animal se realizará mediante lácteos desnatados, aves, clara de huevo, caza y pescado. Las carnes rojas (cerdo, ternera) quedan reducidas a no más de una vez a la semana. La yema de huevo queda reducida a una vez a la semana.
- Las carnes deben desgrasarse y se deben consumir sin piel. Las carnes y pescados se consumirán preferiblemente hervidos, cocidos o a la plancha.
- Se potenciará el consumo de hidratos de carbono complejos como frutas frescas, verduras, pan y cereales diariamente y en varias comidas. También se aumentará el consumo de legumbres varias veces a la semana. Los cereales serán al menos el 50% en forma integral.
- Se limitará el consumo de zumo de frutas, bebidas azucaradas y aperitivos a ocasiones excepcionales.
- Debemos evitar el uso de aceites de palma y coco, así como margarina y grasas animales (matequilla, manteca). Se preferirá el uso de aceites vegetales o a veces mar-

garinas bajas en grasas saturadas y ácidos grasos tipo *trans*.

- Debe reducirse el consumo de sal.

Dietas para tratamiento de las hipercolesterolemias

En las recomendaciones de 1998 se realizaba en dos niveles. El primer nivel (dieta tipo 1) es el nivel de intervención inicial. En caso de aplicarse la dieta 1 correctamente durante tres meses y persistir las cifras de c-LDL por encima del objetivo indicado, se aplicará el segundo nivel (dieta tipo 2). En las recomendaciones revisadas de 2008 se inicia el tratamiento directamente en el segundo nivel. En esta situación, es deseable la participación de un nutricionista en el diseño de la dieta (tabla 4).

Dietas para tratamiento de las hipertrigliceridemias

La respuesta a la dieta de la hipertrigliceridemia suele ser buena, excepto en los casos de hiperquilomicronemia familiar, alcanzando descensos hasta del 50% del nivel de TG, en comparación con el 20% de descenso conseguido en casos de hipercolesterolemia.

Además, la respuesta de las hipertrigliceridemias secundarias, sobre todo las debidas a obesidad, es excelente cuando se trata la causa que las provoca.

En los casos con una hipertrigliceridemia severa, se debe plantear la reducción de peso y reducir el aporte de grasas al 10-15% del aporte calórico total, asegurando el aporte

de ácidos grasos poliinsaturados esenciales (al menos 1% de las calorías totales) y aumentando el aporte de $\omega 3$ (proporción $\omega 6/\omega 3$ de 1/3). Si se precisa, puede completarse el aporte calórico con ácidos grasos de cadena media.

Dislipemias y alimentos funcionales

Son alimentos cuyo consumo en cantidades normales otorgan alguna ventaja a la salud de los individuos. Su función sería como adyuvantes de las medidas dietéticas y farmacológicas habituales.

La fibra alimentaria, por su acción quelante de sales biliares y grasas en general, ha sido propuesta como tratamiento adyuvante tanto de las dislipemias como de la obesidad. La dosis aconsejada en una dieta saludable es de 20 g/día (5 g más la edad del niño).

Los estanoles son esteroides vegetales que interfieren en la absorción intestinal del colesterol de la dieta cuando se dan junto a las comidas. Se calcula una reducción entre el 8 y el 10% de las c-LDL. Las dosis aconsejadas son muy variables, pero los estudios oscilan alrededor de 20 g/día; dicha cifra es muy superior a la ofertada en los productos comercializados hoy en día. Además, en las dosis indicadas, interfieren en la absorción de vitaminas liposolubles y ácido fólico.

Los ácidos grasos $\omega 3$, como inhibidores de la síntesis hepática de TG, se han propuesto para formas de hipertrigliceridemias refractarias al tratamiento habitual. Las dosis empleadas son altas (3-4 g/día). Su uso es controvertido, pues su empleo incrementa los niveles de c-LDL.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Indicaciones

1. Cualquier paciente con c-LDL por encima de 190 mg/dl.
2. Pacientes con c-LDL por encima de 160 mg/dl y al menos una de estas condiciones:
 - Tener familiares afectados de HF con afectación cardiovascular.
 - Dos o más factores de riesgo cardiovascular de grado medio.
3. Pacientes con c-LDL por encima de 130 mg/dl y diabetes mellitus u otros factores de riesgo cardiovascular de grado alto.

Medicaciones empleadas

Las **resinas** son quelantes de las sales y el colesterol biliar, impidiendo su absorción intestinal y provocando pérdida de colesterol vía digestiva, que estimula la expresión del receptor LDL y la captación de las c-LDL circulantes. Su acción reduce los niveles de c-LDL del 10 al 20% y su falta de absorción sistémica los convierte en fármacos seguros en niños de cualquier edad, aunque tienen mal sabor y pueden provocar estreñimiento, náuseas e incremento del riesgo litogénico biliar, y disminuyen la absorción de vitaminas liposolubles. Se toman antes de las comidas con agua o zumo; se comienza por una dosis baja, que se irá subiendo en número y cantidad por dosis. Las más empleadas son colesteramina y colestipol (0,25-0,5 g/kg/día hasta un máximo de 12-16 g/día en cuatro dosis).

Las **estatinas** son el fármaco de primera elección en adultos, por su acción central al inhibir competitivamente la enzima limitante de la síntesis del colesterol endógeno (OH-metilglutaril CoA reductasa), reduciendo los niveles de c-LDL hasta un 40% (efecto dosis-dependiente) y los TG hasta un 30%, y elevando hasta un 10% los de c-HDL. Se inicia con un cuarto de la dosis total final por la noche y se progresa semanalmente hasta la dosis objetivo repartida en dos tomas. En niños, están aprobadas desde los ocho años la pravastatina (dosis máxima en niños 20 mg/día y desde los 14 años 40 mg/día) y desde los 12 años la lovastatina y la atorvastatina (dosis máxima 80 mg/día).

Su toxicidad es principalmente hepática (hipertransaminasemia) y muscular (mialgias, elevación de creatinfosfocinasa [CPK] y, excepcional pero temible, rabdomiólisis). Dicha toxicidad aumenta por interactuar con otros fármacos que usan la vía citocromo p450 como fibratos, ciclosporina, eritromicina y ketoconazol. En caso de elevación del triple de las transaminasas o de diez veces de la CPK deben suspenderse y reiniciar en 15 días la toma con dosis crecientes y controles quincenales buscando la mínima dosis eficaz.

El uso de estatinas ha sido reducido en niños, pues se les presumían riesgos colaterales en la síntesis de hormonas esteroideas y las membranas celulares y, por lo tanto, alteraciones en el crecimiento, el desarrollo sexual y el desarrollo psico intelectual. Sin embargo, la necesidad de tratamientos más eficaces y el rechazo, por su sabor, de las resinas, con el consiguiente incumplimiento terapéutico, han llevado a realizar estudios sobre seguridad y eficacia de las estatinas, con resultados favorables aunque con limitaciones (los estu-

dios solo incluían mayores de ocho años y la duración mayor fue de hasta 4,5 años). Actualmente, las estatinas son fármacos de primera línea, especialmente si fracasa la terapia habitual o hay otros factores de riesgo vascular.

La **ezetimiba** inhibe la absorción del colesterol a nivel intestinal, administrándose en una dosis única de 10 mg/día. Reduce por sí misma los niveles de c-LDL un 15-20%. Puede provocar diarrea, hipertransaminasemia y elevación de CPK.

Esta aprobada en niños mayores de diez años. Se plantea como coadyuvante del tratamiento con estatinas, para reducir las dosis de estas o para incrementar su eficacia. Están apareciendo estudios con buenos resultados usándola en monoterapia en niños.

Para el tratamiento específico de las hipertrigliceridemias se emplean la **niacina** y los **fibratos**, reservados ambos para casos de cifras elevadas de TG (> 500 mg/dl) con alto riesgo de pancreatitis y que no responden a terapia dietética, reduciendo los niveles de TG hasta un 30% y los de c-LDL un 20%, y elevando los de c-HDL un 20%. Los fibratos inhiben la síntesis hepática de TG. Pueden provocar dispepsia, anemia y miopatía. Se usan en dosis de 1200 mg/día de gemfibrozilo y 145 mg/día de fenofibrato. La niacina inhibe la lipólisis, pero su alta toxicidad hepática y la alta frecuencia de rubefacción limita su uso.

Aparte de la combinación de ezetimiba con estatinas existen otras terapias combinadas que persiguen reducir toxicidad y aumentar eficacia como resinas y estatinas y resinas y fibratos.

Deben extremarse los cuidados en caso de asociar fibratos con estatinas por su alta toxicidad hepática y muscular (los dos precisan para la detoxificación al citocromo p450). En estos casos la combinación más segura en niños sería el fenofibrato con la pravastatina.

La **plasmaféresis** queda reservada para los casos de HF en sus formas homocigota y heterocigota con daño cardiovascular e hipertriglicéridemia familiar resistentes a las terapias dietéticas y farmacológicas.

Control del tratamiento

Las visitas de seguimiento deben realizarse con una periodicidad de entre tres y seis meses, e incluirán:

- Control antropométrico (peso, talla, IMC, velocidad de crecimiento).
- Control de cumplimiento dietético y farmacológico.
- Perfil lipídico que incluya CT, c-HDL, c-LDL, TG.
- Control de otros factores de riesgo vascular (glucemia, tensión arterial).
- Controles de toxicidad medicamentosa (transaminasas, CPK, vitaminas liposolubles, hemograma).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics*. 1998;101:141-7.
Artículo básico donde se recogen las recomendaciones de la AAP en ese año en cuanto al *screening* a realizar y al manejo terapéutico de la población pediátrica con hipercolesterolemia.
- Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJ et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1803-10.
Metaanálisis de valoración de seguridad y eficacia de las estatinas en niños revisando seis estudios que incluyen un total de 476 de pacientes que reciben estatinas frente a 322 que reciben placebo. Los niños son mayores de ocho años y el tiempo de observación oscila entre tres meses y dos años.
- Baker JL, Olsen LW, Sorensen TA. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med*. 2007;357:2329-37.
Estudio de un número muy importante de pacientes que relaciona el IMC en niños de 7 a 13 años de edad y la aparición de enfermedad coronaria en adultos. Demuestra una relación directa entre ambos, mayor en varones y con una relación lineal con la edad.
- Daniels SR, Greer FR; the Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122:198-208.
Este artículo revisa las recomendaciones de la AAP de 1998 y las reemplaza por unas nuevas recomendaciones más intervencionistas basadas en las evidencias, cada vez mayores, del inicio de la enfermedad cardiovascular a edades más tempranas.

- Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gilman MW, Lichtenstein AH et al.; American Heart Association. Dietary recommendations for Children and adolescents: A guide for practitioners. *Pediatrics*. 2006;117:544-59.
Recomendaciones diético-higiénicas por edades de la AHA. Son destacables las recomendaciones para menores de dos años, la generalización de las recomendaciones a toda la población, reservándose la dieta tipo 2 para los pacientes con hipercolesterolemia propiamente dicha, y la importancia del aporte calórico en general en función de la actividad física.
- Kavey REW, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW *et al.* Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric populations: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel. (Endorsed by the American Academy of Pediatrics). *Circulation*. 2006;114:2710-38.
Artículo muy importante donde se estratifican las enfermedades por su riesgo cardiovascular y, según su asociación a otros factores de riesgo, se proponen unas pautas de prevención y tratamiento.
- Kwiterovich Jr PO. Recognition and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescent. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4200-09.
Artículo de revisión actualizado. Muy bien expuesto y con extensa bibliografía.
- McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP *et al.* Drug Therapy of High-Risk Lipid Abnormalities in Children and Adolescents: A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, With the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;115:1948-67.
Revisión de estudios sobre tratamiento para hipercolesterolemia, diseñando unas recomendaciones sobre las indicaciones de tratamiento dietético y farmacológico.
- Moráis López A, Lama More RA, Dalmau Serra J y Comité de Nutrición de la AEP. Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(5):488-96.
Revisión completa en español del *screening* y el tratamiento dietético y farmacológico de las hipercolesterolemias. Se recogen los nuevos criterios de la APA del año 2008 así como el uso precoz de estatinas en niños con las limitaciones y los controles requeridos.
- Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, van der Graaf A, de Groot E *et al.* Statin Treatment in Children With Familial Hypercholesterolemia: The Younger, the Better. *Circulation*. 2007;116:664-8.
Estudio controlado con grupo placebo del uso de estatinas en niños para valorar eficacia y seguridad que se prolonga durante 4,5 años. La eficacia se valora por la reducción de los niveles de c-LDL y la medida del grosor de la capa media e íntima de la carótida. La seguridad valora afectación hepatomuscular, que fue mínima en número de afectados y en intensidad, así como la ausencia de repercusión en su crecimiento y desarrollo puiberal.
- Smith SC Jr, Jackson R, Pearson TA, Fuster V, Yusuf S, Faergeman O *et al.* Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention. A scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. *Circulation*. 2004;109:3112-21.
Describe exhaustivamente todos los factores de riesgo cardiovascular de la población en general y de los individuos en particular, los clasifica y da normas para la prevención y el tratamiento.

- Yeste D, Chacón P, Clemente M, Albisu MA, Gussinyé M, Carrascosa A. Ezetimibe as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22(6):487-92.
Estudio del uso de ezetimiba como monoterapia realizado en el hospital Vall d'Hebron en Barcelona, que valora un descenso medio del 25-30% de c-LDL y CT en un grupo de pacientes con hipercolesterolemia poligénica y familiar.
- Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ.* 2007;176(8):1113-9.
Revisión general sobre hipertrigliceridemias primarias y secundarias.