



RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

*Esther Piñán López. Amparo Montero Salas. Pedro Sáenz Aranzubía
Servicio de Pediatría. Hospital de Mérida
Servicio de Medicina Interna. Unidad de Lípidos. Hospital de Mérida*

INTRODUCCIÓN

Los fundamentos de la prevención primaria de la enfermedad coronaria en los niños se basan en que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en los países desarrollados, en la elevada prevalencia de la enfermedad en los adultos, su forma de comienzo insidiosa y las evidencias de su inicio en la infancia.

El desarrollo del proceso ateromatoso depende de factores genéticos y ambientales que se van a ir añadiendo a lo largo de la vida actuando de forma sinérgica como factores de riesgo cardiovascular y contribuyendo a la progresión de la lesión.

Algunas anomalías lipídicas de origen genético representan situaciones de alto riesgo cardiovascular y deben ser detectadas y tratadas precozmente.

La persistencia en la edad adulta de valores elevados de colesterol detectados en la infancia (tracking), es en torno al 50% pero la influencia de factores ambientales y la asociación con otros factores de riesgo: hipertensión arterial, diabetes, obesidad, tabaquismo, hacen que sólo se pueda predecir de forma moderada el valor de colesterol en la vida adulta. La prevalencia de dislipemias en niños ha aumentado en parte por el incremento de obesidad y síndrome metabólico.

El objetivo de este artículo es revisar las evidencias del inicio de las lesiones ateroscleróticas en la infancia y las recomendaciones actuales en relación con el diagnóstico y tratamiento en los niños y adolescentes de estas situaciones de alto riesgo.

ATEROSCLEROSIS EN LA INFANCIA

Los primeros datos sobre el comienzo de la aterosclerosis en la infancia se obtuvieron de autopsias de niños fallecidos accidentalmente, así

como de soldados jóvenes muertos en guerra. En estudios necrópsicos realizados durante la guerra de Corea se encuentran signos de arteriosclerosis coronaria en el 77%.¹ De forma similar en soldados muertos en la guerra de Vietnam con una edad media de 22 años, el 44% presentaban lesiones coronarias, siendo el 5% de ellas graves.²

Diversos estudios anatomopatológicos, como el Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)³ han demostrado que el proceso aterosclerótico comienza con **estrías grasas** que se caracterizan por un acúmulo de macrófagos cargados de lípidos en la íntima arterial. Holman encuentra estrías lipídicas en aorta antes de los 3 años de edad.⁴ Con la progresión de la aterosclerosis continúa el depósito de lípidos, con proliferación de macrófagos y células musculares lisas que migran hacia la íntima y media arterial formando la **placa fibrosa**, que se puede romper iniciando la cascada que conduce a la formación del trombo. Estudios epidemiológicos longitudinales como el Bogalusa Heart Study demuestran que estas lesiones guardan relación con factores de riesgo conocidos previamente, como las concentraciones de Colesterol y LDL-c elevados, y con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en la edad adulta.⁵

Estudios con ultrasonografía carotídea han encontrado anomalías en la estructura vascular: engrosamiento de la íntima-media en niños con Hipercolesterolemia familiar (HF) a partir de los 7 años de edad. Asimismo se describen anomalías de la función endotelial: rigidez, alteración de la distensibilidad, respuesta a vasodilatación, midiendo la dilatación mediada por flujo en arteria braquial (DMF)⁶. Estas alteraciones se ha demostrado que pueden ser reversibles, mejorando y reduciendo la progresión del engrosamiento de la íntima-media en la carótida tras el tratamiento con estatinas⁶.



Alteración genética	Defecto	Antecedentes familiares	Lípidos mg/dl	Clínica	Incidencia
Hipercolesterolemia familiar monogénica	Síntesis receptores LDL	AD 50% familiares de 1º grado	Homocigoto CT:600-1200 LDL-c>600 Hetero: CT: 300-400 LDL-c>200	Xantomas, arco corneal, IAM<30 años Xantomas IAM>40 años	1/millón 1/500
HC poligénica	Desconocido	Poligénica Algún familiar CT alto	CT<300 LDL-c algo>		4-5%
Hiperlipidemia familiar combinada	Desconocido	AD	Variables CT o TG CT+TG Pubertad	No xantomas	1% adulto 10-20% infancia
Déficit familiar de apoB100	Apo-B 100 defectuosa		CT<400	Similar a HF	1/500- 1/1000
Hiper TG familiar	Desconocido	AD	TG:200-500		2-3/1000
Disbetalipoproteíemia familiar	Alteración apoE (E2/E2)	AD	CT:300-600 TG:400-600	No en infancia Xantomas en palmas	
Déficit LPL	LPL defectuosa	AR	TG:400-4000 quilomicrones	Hepatoesplenomegalia xantoma, dolor abdominal, plasma lechoso	
Hiperalfalipoproteinemia	Desconocido	No clara	apoA elevada		
>Lp(a)	Desconocido		CT normal o poco elevado	arteriosclerosis	
Déficit de apoCII	Ausencia o apoCII anormal	AR	TG:500-10000 Hetero:normal		

Tabla 1.- Clasificación de las Dislipemias primarias

Las hiperlipemias primarias son debidas a anomalías genéticas que producen alteraciones en el metabolismo de los lípidos. (tabla 1). La más común de las monogénicas es la Hipercolesterolemia familiar (HF), una enfermedad de herencia autosómica dominante, en su forma heterocigota tiene una prevalencia de 1/500, y se debe a un déficit en la formación de la proteína del receptor de la LDL-c, que provoca al no internalizar la partícula de LDL cargada de

colesterol, una elevación del Colesterol total y de las LDL-c. El gen responsable se localiza en el brazo corto del cromosoma 19 y se conocen cerca de 900 mutaciones del receptor (fig 1 y 2). Los valores elevados de colesterol se encuentran ya desde el nacimiento, si no se realizan medidas terapéuticas permanecerán elevados durante toda la vida. Se estima que sin tratamiento el riesgo de enfermedad coronaria sería del 45% a los 50 años.

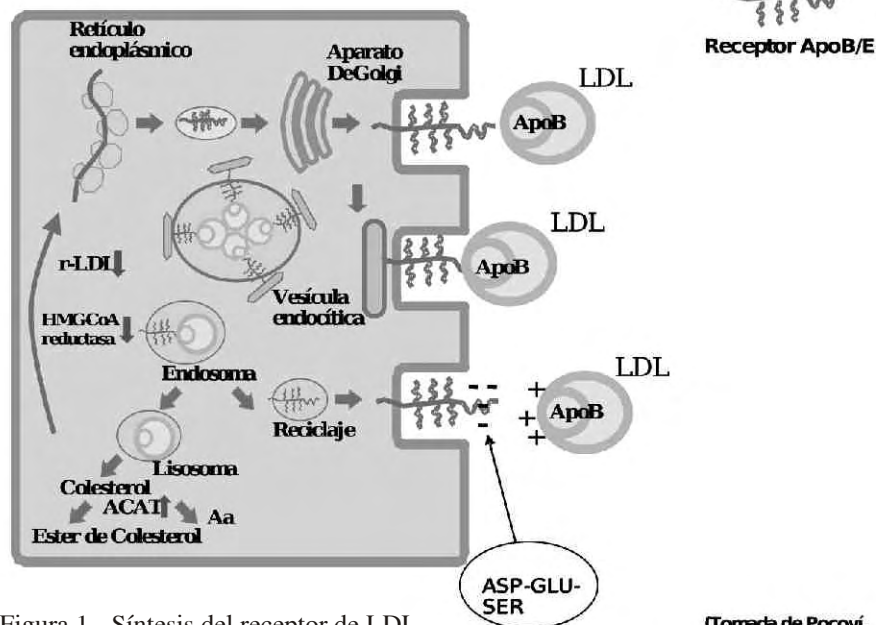


Figura 1.- Síntesis del receptor de LDL.

(Tomada de Pocovi, 2000)

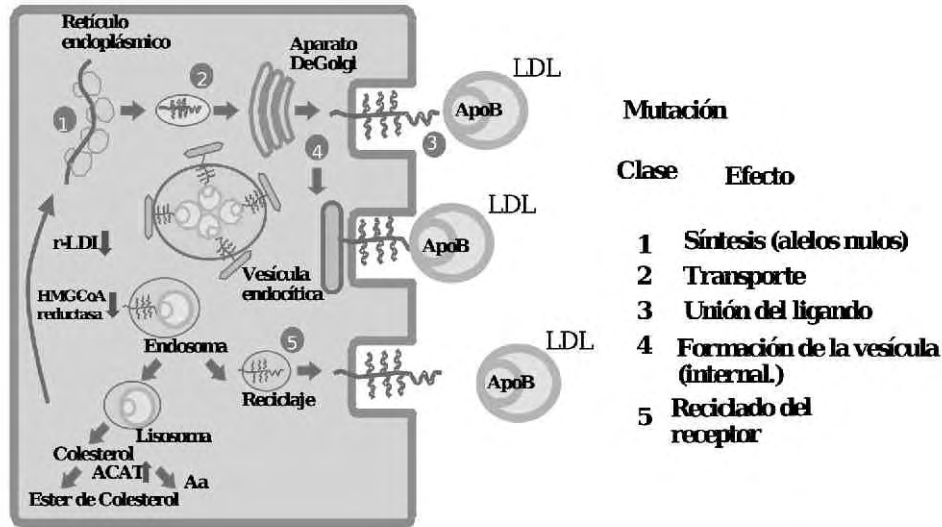


Figura 2.- Clasificación del tipo de mutaciones del r-LDL

(Tomada de Pocovi, 2000)

El déficit familiar de apolipoproteína B (apo-B) producido por una apoB 100 defectuosa presenta alteraciones clínicas y analíticas similares, aunque su frecuencia es mucho menor.⁷

En la adolescencia puede manifestarse la Hiperlipidemia familiar combinada con elevación de colesterol, triglicéridos o ambos, presentando antecedentes en varios miembros de la familia.

La mayoría de los niños con elevaciones leves de colesterol presentan una hipercolesterolemia poligénica, con menor riesgo cardiovascular que las anteriores a largo plazo, y que no van a necesitar tratamiento farmacológico.

CRIBADO DE HIPERCOLESTEROLEMIA

En las últimas décadas se han realizado numerosos estudios epidemiológicos para conocer las concentraciones de colesterol en los niños. En nuestro país, se comprueba que las cifras de colesterol total han aumentado en la población infantil una media de 30 mg/dl desde los años ochenta.⁸ No hay un consenso unánime en cuales son las mejores estrategias para cribado en la edad infantil, pero las guías actuales teniendo en cuenta el tracking del perfil lipídico en la edad adulta, se desaconseja el cribado universal a todos los niños, recomendando en cambio el cribado selectivo para detectar los niños con problemas hereditarios u otras situaciones de alto riesgo de arteriosclerosis en la edad adulta.^{9,12} Debemos estudiar los siguientes casos:

1. Niños mayores de 2 años con historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura

en padres y abuelos o no conocida, como niños adoptados.

2. Colesterol elevado en alguno de los padres por encima de 240 mg/dl

3. Presencia de otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, HIV, LED

4. Sobrepeso y obesidad, descartando síndrome metabólico.

5. Dolor abdominal recurrente, producido por hiperquilomicronemia

Otras posibles estrategias defendidas por algunos autores son el estudio en cascada familiar de Hipercolesterolemia familiar (HF) a partir de un caso índice, el cribado neonatal, o el estudio ocasional por otro motivo.

CONCENTRACIONES ANORMALES DE COLESTEROL

Según el National Cholesterol Education Program (NCEP),¹² los puntos de corte recomendados para identificar niños de 2 a 18 años con alteraciones lipídicas son los presentados en la tabla 2. Si las cifras de colesterol total están en valores límites entre 170-199 mg/dl debe repetirse el análisis y realizar estudio de lipoproteínas. Valores por encima de 200 mg/dl de CT se consideran elevados, deben confirmarse con estudio de lipoproteínas y descartar hiperlipidemias secundarias, como diabetes, hipotiroidismo, Cushing, obesidad, nefropatías, y uso de algunos fármacos. Valores de LDL-c > 130 mg/dl son definidos como altos.¹³



Categoría	Percentil	CT mg/dl	LDL-c
Aceptable	<p75	<170	<110
Límite	P75-95	170-199	110-129
Elevado	>p95	>100	>130

Tabla 2.- Puntos de corte para CT y LDL-c en niños y adolescentes

(Adaptado de las guías del NCEP)

Después de los 18 años se usarán las mismas cifras que en el adulto. Las concentraciones de colesterol cambian con la edad y son particularmente variables en la pubertad. La American Heart Association señala para los triglicéridos concentraciones > 150 mg/ dl y para HDL < 35 mg/dl como anormales.

Además del diagnóstico bioquímico, cuando se sospeche Hipercolesterolemia familiar se puede realizar estudio genético del gen del receptor de LDL, a través del Lipochip o DNA microarray que detecta unas 300 mutaciones actualmente. También se puede realizar a partir de una mutación familiar conocida, la secuenciación del DNA en los familiares, para la búsqueda de esa mutación concreta. El estudio genético además de confirmar el diagnóstico de HF, ayuda a predecir el grado de riesgo futuro de enfermedad cardiovascular, al poder detectar las mutaciones más severas, proporciona mayor adherencia al tratamiento y permite la posibilidad de consejo genético.

TRATAMIENTO DIETÉTICO

El objetivo de la dieta en niños y adolescentes, es rebajar el consumo de grasas saturadas y colesterol para disminuir el colesterol y LDL-c séricos, pero aportando las calorías y nutrientes necesarios para un adecuado crecimiento y desarrollo. La intervención dietética se realizará a partir de los 3 años, en los niños seleccionados.

La dieta de fase 1 está indicada para los niños con colesterol aceptable o en cifras límites, con < 30% de las calorías procedentes de la grasa, menos del 10% de grasa saturada, 10% de poliinsaturados y menos de 300 mg/día de colesterol. Para los niños con colesterol más elevado, por tanto con riesgo más alto, se recomienda la dieta tipo 2 que restringe la grasa saturada a menos del 7% de las calorías totales y menos de 200 mg/día de ingesta de colesterol. (tabla 3). Tanto la dieta 1 como la 2 son nutricionalmente seguras para garantizar el adecuado desarrollo de niños y adolescentes.

Dieta (mayores de 3 años)

Nutrientes	Dieta fase 1	Dieta fase 2
Grasas totales	< 30 % de calorías	Igual
Grasas saturadas	< 10 % de calorías	< 7%
Poliinsaturados	> 10%	igual
Monoinsaturados	Resto cal. grasas	igual
Carbohidratos	55 % de calorías	igual
Colesterol	< 300 mg/día	< 200 mg/día
Proteínas	15-20% de calorías	igual
Calorías totales	Adecuadas edad	igual

Tabla 3.- Dieta fase 1 y 2 (NCEP)



En la práctica, la dieta se basa en las recomendaciones generales recogidas en la pirámide de la dieta mediterránea, con sustitución de los ácidos grasos saturados por mono y poliinsaturados, que se traduce en el consumo de lácteos desnatados, verduras, frutas y legumbres, frutos secos, cereales, pescado y aceite de oliva, moderada ingesta de carne roja y huevos, evitando el consumo de bollería industrial, embutidos, y ácidos grasos trans como las margarinas y mantequillas (fig 3).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Actualmente hay consenso en que las alteraciones genéticas de alto riesgo cardiovascular, son las que más podrían beneficiarse de una reducción de su concentración de colesterol, fundamentalmente la Hipercolesterolemia Familiar (HF), por ser la más frecuente. Las recomendaciones del Nacional Cholesterol Education Program (NCEP) de 1992,⁹

han sido revisadas en 2007 por la American Heart Association Atherosclerosis¹² y tras revisar los diferentes ensayos clínicos realizados en niños en los últimos 12 años con tratamiento de estatinas, (tabla 4) concluyen que hay suficientes evidencias de su efectividad y seguridad, de forma similar al adulto.^{10,11,12,13,14}

Las indicaciones de tratamiento con fármacos se establecen tras al menos 6-12 meses de tratamiento dietético, si persisten las concentraciones de LDL-c > 190 mg/dl; si existe historia familiar positiva de enfermedad cardiovascular precoz, o más de 2 factores de riesgo en el niño, el tratamiento se considera con LDL-c > 160 mg/dl. Más recientemente, en 2008, la Academia Americana de Pediatría recomienda para niños con diabetes mellitus asociada, comenzar tratamiento partir de LDL-c > 130 mg/dl. El objetivo terapéutico es la disminución de LDL-c por debajo de 130 mg/dl, siendo el ideal inferior a 110 mg/dl¹⁴

Dieta mediterránea

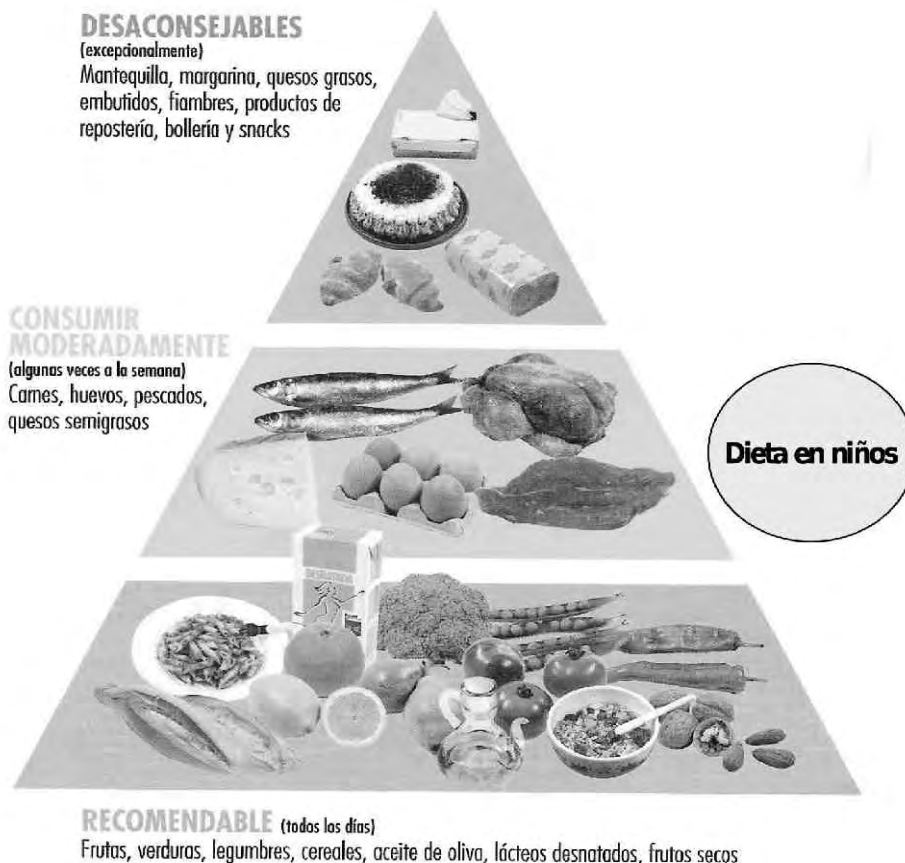


Figura 3.-Pirámide de la dieta mediterránea.



Según las guías citadas, el tratamiento de elección actualmente en los niños con HF son las estatinas. Aprobadas por la FDA desde 2005 y en los últimos años en nuestro país, para el tratamiento de niños y adolescentes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota. Su mecanismo de acción es inhibir competitivamente la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, una de las enzimas que intervienen en la síntesis del colesterol. La reducción de colesterol provocada por estos inhibidores, estimula la síntesis de los receptores de LDL-c en el hígado, encargados de captar las LDL circulantes, disminuyendo su concentración plasmática en un 20-45% dependiendo del tipo de estatina y de la dosis utilizada. El tratamiento con estatinas produce además una regresión de la disfunción endotelial y del engrosamiento de la íntima media de la arteria carótida en niños con HF⁶.

Los efectos adversos encontrados fueron poco significativos: elevación transitoria de las transaminasas en 1-2%, miopatía en 0,1% y excepcionalmente rabdomiolisis e insuficiencia renal cuando se administran en combinación con fármacos inhibidores del CYP3A4 como macrólidos o ciclosporina. No se han encontrado efectos adversos en el crecimiento, maduración sexual o niveles hormonales. Los ensayos clínicos más relevantes pueden verse en la tabla 4.

No existe un consenso total en el momento de inicio del tratamiento. Según la AHA¹² sería a partir de los 10 años en varones y un año después de la menarquia en mujeres. En las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría¹⁴ el tratamiento se podría iniciar en estos niños de alto riesgo entre los 8-10 años sin tener en cuenta el estado puberal.

Otros medicamentos para uso en niños son las resinas (colestiramina y colestipol). Son quelantes de los ácidos biliares ricos en colesterol en la luz intestinal, interrumpen la circulación enterohepática, y aumentan la captación por el hígado del colesterol del plasma. Se pueden utilizar desde los 6 años. Sus inconvenientes como mal sabor, la posible interferencia con la absorción de otros fármacos como las vitaminas liposolubles y el ácido fólico y los frecuentes trastornos gastrointestinales leves que producen hacen que su eficacia sea limitada y su frecuente abandono.

En los últimos años ha aparecido Ezetimibe que es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal del colesterol y esteroides, bloqueando el receptor NPC1-L1. Se puede utilizar en monoterapia o en combinación con estatinas y consigue reducciones de colesterol de hasta un 20%. Es ampliamente utilizado en adultos, en niños está aprobado su uso a partir de

Estatina	Autor	Edad años	Nº	Dosis mg/d	← LDL %	Duración
Pravastatina	Knipscheer 1996	8-16	72	5-20	23-32	3 meses
Pravastatina	Wiegman 2004 *	8-18	214	20-40	27	2 años
Pravastatina	Hedman 2005	4-18,5	30	10-60	25-32	2 años
Lovastatina	Lambert 1996	8-17	69	10-40	21-36	2 meses
Lovastatina	Clauss 2005	10-17	54	20-40	23-27	6 meses
Lovastatina	Stein 1999	10-17	132	10-40	17-27	12 meses
Simvastatina	De Jongh 2002	10-17	173	10-40	31-41	12 meses
Atorvastatina	McCrintle 2003	10-17	187	10-20	40	6 meses
Atorvastatina	Athyros 2002	10-17	16	10-40	45	3 años

Tabla 4.- Ensayos clínicos con estatinas en niños.



los 10 años a dosis de 5-10 mg/día, es bien tolerado, sin efectos secundarios significativos, aunque se recomienda vigilar las transaminasas y la creatinofosfocinasa, sobre todo si se utiliza con estatinas.¹⁵

Otros inhibidores de la absorción son los esteroides vegetales, que se utilizan añadidos a lácteos o margarinas. Su mecanismo de acción es competitivo con la absorción de colesterol en el intestino. En dosis de 1-3 g/día disminuyen el colesterol un 10-15%.

Actualmente no hay indicaciones de tratamiento farmacológico con estatinas para otras situaciones diferentes de la Hipercolesterolemia familiar, como son las hiperlipemias secundarias, el síndrome metabólico o las hipercolesterolemias poligénicas.

En estas hiperlipemias la promoción de estilos de vida saludables como dieta adecuada, ejercicio, la evitación del tabaquismo y la detección de otros factores de riesgo, como la hipertensión, diabetes y obesidad, son las medidas fundamentales de prevención de las enfermedades cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Enos WF, Holmes RG, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea: preliminary report. *JAMA* 1953;152:1090-3
2. McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971;216:1185-7
3. PDAY Research Group. Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth: Findings from the PDAY Study. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1993;13:1291-98.
4. Holman RL, McGill HC, Strong JP, Geer JC. The natural history of atherosclerosis. The early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20th century. *Am J Pathol* 1958;34:209-235
5. Newman WP III, Fredman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1986; 314:138-44.
6. Wiegman A, De Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2004;363:369-70.
7. McCrindle BW. Hyperlipidemia in children. *Thrombosis Research*. 2006;118:49-58
8. Grupo Cooperativo Español 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. Valores de referencia. *An Esp Pediatr* 1995;43:11-17.
9. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992;89:525-84.
10. C Arambepola, AJ Farmer, R Perera, HAW Neil. Statin treatment for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2007;195:339-47.
11. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, van der Graag A, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJ, Hutten BA. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007;116(6): 594-5.
12. HJ Avis, MN Vissers, EA Stein, FA Wijburg, MD Trip, JJP Kastelein and BA Hutten. A Systematic Review and Meta-Analysis of Statin Therapy in Children With Familial hypercholesterolemia. *Arterioscl. Tromb. Vasc. Biol*. 2007;27;1803-1810. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rochini AP, Hayman LL, Daniels SR. 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.
13. I. Tapia Ceballos, B Picazo Angelín, y C Ruiz García. Uso de estatinas durante la infancia. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(4):385-92.
14. Daniels SR, Greer FR, and the Comité on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics* 2008; 122:198-208.
15. Van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagné C, Shi G, Veltri E, Avis HJ, Kastelein JJP. Efficacy and Safety of Coadministration of Ezetimibe and Simvastatina in Adolescents with Heterozygous familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1421-1429.