

Dislipemias primarias en la infancia y la adolescencia: Efectos del tratamiento dietético y farmacológico

M.T. Muñoz Calvo, J. Argente Oliver, P. Cocho Gómez, V. Barrios Sabador, B. Bonet Serra, M. Hernández Rodríguez

Resumen. *Objetivos:* 1. Clasificar las posibles alteraciones lipídicas desde las consultas de Atención Primaria; 2) Determinar los efectos de la dieta en el patrón lipoproteico en niños y adolescentes afectados de dislipemias primarias; 3) Observar los efectos del tratamiento dietético y farmacológico en un grupo de niños con hipercolesterolemia familiar heterocigota severa.

Sujetos y métodos: Se analizan los pacientes atendidos en la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil «Niño Jesús», de Madrid, durante un período de 5 años. Fueron detectados 127 niños y adolescentes con edades comprendidas entre 2 y 16 años, siendo clasificados del modo siguiente: 90 presentaron dislipemias primarias [55 con hipercolesterolemia poligénica (HP), 23 con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH) y 12 con hiperlipemia familiar combinada (HFC)]; dos tenían hipercolesterolemias secundarias y 35 presentaron unos niveles de lipoproteínas normales.

Resultados: Tras la instauración del tratamiento [dieta I del National Cholesterol Education Program (NCEP)] a los pacientes con dislipemias primarias durante un período de 6 meses, se observaron los siguientes resultados: los niños con HP presentaron un descenso significativo de los niveles de CT y de C-LDL ($p < 0,0001$); en los pacientes con HFH también se apreció una disminución de los niveles de CT y de C-LDL ($p < 0,0001$) y del cociente C-LDL/C-HDL ($p < 0,01$); por el contrario, en los pacientes afectados de HFC no se observaron cambios en el patrón lipoproteico tras la dieta. No se encontraron diferencias significativas en el resto de los parámetros estudiados (C-HDL, C-VLDL y apo A1) en los tres grupos de pacientes. El porcentaje de niveles de Lp(a) superiores a 30 mg/dl fue: en la HP del 25%, en la HFH del 37% y en la HFC del 46%. A 9 pacientes afectados del HFH grave se les administró resinas quelantes de ácidos biliares durante 3 meses, apreciándose una disminución significativa del CT y de C-LDL ($p < 0,001$), de apo B y del cociente C-LDL/C-HDL ($p < 0,05$), mientras que los niveles de Lp(a) y C-HDL no se modificaron.

Conclusiones: Las recomendaciones dietéticas dirigidas a disminuir la ingesta de colesterol y de grasa en niños con hiperlipemias primarias son, en nuestra experiencia, adecuadas, seguras y útiles, ya que estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollo de aterosclerosis. Además, la adición de resinas quelantes de ácidos biliares en pacientes con HFH severa mejora su patrón lipídico.

An Esp Pediatr 1996;45:386-392.

Palabras clave: Dislipemias; Ácidos grasos; Colesterol; Resinas quelantes de ácidos biliares.

PRIMARY HYPERLIPIDEMIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: EFFECTS OF DIETARY AND PHARMACOLOGICAL INTERVENTION

Abstract: A retrospective study was performed on children with hypercholesterolemia or hypertriglyceridemia referred to the Endocrine Clinic of the Niño Jesús University Hospital over a period of 5 years. One hundred twenty-seven children, from 2 to 16 years of age, were followed. The subjects were classified into the following groups: 90 with primary hyperlipidemia [55 polygenic hypercholesterolemia (PH), 23 familial hypercholesterolemia (FH) and 12 with familial combined hyperlipidemia (FCH)]; 2 with secondary hypercholesterolemia and 35 were found to have normal cholesterol and triglyceride values. All patients with primary hyperlipoproteinemia were instructed to carry out dietary intervention during a 6 month period, following the step I recommendations of the National Cholesterol Education Program (NCEP). The following results were obtained: In the group of children with PH and FH a decrease in total and LDL cholesterol was observed ($p < 0.0001$ for both groups). In the group of FH, a decrease in the LDL/HDL ratio was also observed ($p < 0.01$). In contrast, the group of children with FCH did not show any changes in the lipoprotein pattern after dietary intervention. In the three groups studied, no statistically significant differences were observed in the remaining parameters (HDL-C, VLDL and apo A1) after dietary intervention. Lp(a) levels above 30 mg/dl were observed in 25%, 37% and 46% of the children with PH, FH and FCH, respectively. Nine patients with FH were treated with resins for 3 months. In these children a decrease in total and LDL cholesterol, apo B and in the LDL/HDL ratio was observed ($p < 0.05$). No changes in Lp(a) and HDL-C were observed in this group of children. In our experience, dietary intervention to reduce fat and cholesterol intake in children with primary hyperlipoproteinemia, a population at high risk of developing atherosclerosis, is safe and useful. The treatment with resins in children with FH improves their lipoprotein profile.

Key words: Dislipemias. Fatty acids. Cholesterol. Bile acid kelating resins.

Introducción

La identificación de niños afectados de dislipemias de causa genética es prioritaria en los primeros años de la vida. En efecto, el objeto prioritario es el de prevenir el desarrollo de aterosclerosis prematura y, consecuentemente, mayor morbi-mortalidad por enfermedades cardiovasculares (EDV) en la edad adulta⁽¹⁾. Entre las dislipemias que se expresan de manera más frecuente en la edad pediátrica cabe destacar: la hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH), que afecta a uno de cada 500 individuos de la población general, siendo el hallazgo más precoz los niveles ele-

Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital «del Niño Jesús». Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma. Madrid.

Correspondencia: Dra. M.T. Muñoz Calvo
Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital «del Niño Jesús»
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.

Recibido: Septiembre 1995

Aceptado: Febrero 1996

Tabla I Resinas quelantes de ácidos biliares

CT (mg/dl)	Niveles de lipoproteínas tras dieta	
	C-LDL (mg/dl)	Dosis mínima de colestiramina (g/día)
< 245	< 195	4
245-300	195-235	8
301-345	236-280	12
> 345	> 280	16

vados de colesterol total (CT) en la primera década de la vida; la hipercolesterolemia familiar combinada (HFC), que afecta del 1 al 2% de la población adulta y, la hipercolesterolemia poligénica (HP), al 4-5% de la población general⁽²⁾.

En la patogénesis de la aterosclerosis intervienen tanto factores genéticos como ambientales⁽³⁾, conociéndose en la actualidad que los hábitos dietéticos constituyen uno de los elementos más importantes que intervienen en el proceso aterosclerótico⁽⁴⁾. Los niños afectados de hipercolesterolemia sufren con frecuencia cambios nutricionales, con disminución del aporte de grasas y colesterol, para intentar prevenir la aparición de las lesiones ateroscleróticas⁽⁵⁾. El Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría⁽⁶⁾ ha recomendado prudencia acerca de las dietas restrictivas para el tratamiento de las dislipemias, ya que al disminuir la ingesta de grasa se corre el riesgo de no proporcionar suficiente energía para asegurar un óptimo crecimiento y, al disminuir el aporte de carne, leche y derivados, pueden aparecer deficiencias en algunos nutrientes como el hierro y el cinc. En este sentido, Lisfhitz y cols.⁽⁷⁾ describieron trastornos del crecimiento en 8 de 40 niños hipercolesterolémicos en tratamiento dietético. La falta de supervisión de la dieta determinó en estos niños un aporte deficiente de calorías, grasas y micronutrientes.

Los objetivos de este estudio son: 1. Clasificar las posibles alteraciones lipídicas enviadas desde las consultas de Atención Primaria; 2. Determinar los efectos de la dieta en el patrón lipoproteico en niños y adolescentes afectados de dislipemias primarias; 3. Observar los efectos del tratamiento dietético y farmacológico en un grupo de niños con hipercolesterolemia familiar heterocigota severa.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se analizaron 127 niños y adolescentes (48 varones y 79 mujeres) con edades comprendidas entre 2 y 16 años, que fueron remitidos a la consulta de Endocrinología del Hospital Infantil «Niño Jesús» de Madrid, por presentar niveles de CT elevados durante el período comprendido entre 1989 y 1994.

La clasificación de los pacientes atendiendo al tipo de alteración lipídica⁽⁸⁾ fue como sigue:

1. Hipercolesterolemia poligénica. Si el niño afecto presentaba niveles de CT superiores al percentil 75 y algún fami-

liar con niveles de colesterol discretamente elevados, sin un patrón de herencia autosómico dominante (n=55).

2. Hipercolesterolemia familiar heterocigota. Si el niño afecto presentaba niveles de CT superiores al percentil 97 en relación a los niveles del grupo control y antecedentes de hipercolesterolemia en al menos un familiar de primer grado (n=23).

3. Hiperlipemia familiar combinada. Si el niño afecto y uno de sus padres presentaban niveles de C-LDL y/o triglicéridos superior al percentil 90 (n=12).

4. Hiperlipidemias secundarias. Producidas como consecuencia de ciertas enfermedades que no afectan de forma primaria al metabolismo de los lípidos (n=2).

5. Niveles de colesterol y lipoproteínas normales (n=35).

Métodos

Evaluación clínica:

En todos los sujetos incluidos en el estudio, tanto en el momento del diagnóstico como en los controles posteriores, se realizó una evaluación clínica consistente en una historia y exploración física completa. Esta última consistió en una evaluación del estado nutricional de piel, mucosas, panículo adiposo y masas musculares, así como detección de signos o estigmas propios de enfermedades causantes de dislipemias, tales como endocrinopatías, enfermedades hepáticas o renales, así como de las complicaciones asociadas a las dislipemias (xantomas, xantelasmas). La exploración antropométrica consistió en la determinación de la talla (se realizó en bipedestación, y usando un tallímetro Holtain Stadiometer), el peso (se determinó en una balanza electrónica Seca[®]), y la relación peso/talla [(se utilizó el índice de masa corporal (IMC), calculado a partir de la fórmula: $\text{Peso (kg)}/\text{Talla}^2 \text{ (m)}$]. Se utilizaron como patrones de referencia las tablas de Hernández y cols.⁽⁹⁾

Métodos de laboratorio

Tras 12 o más horas de ayuno, se determinaron en suero: CT, utilizando métodos enzimáticos (colesterol-oxidasa-peroxidasa de Technicon)⁽¹⁰⁾; triglicéridos mediante método enzimático (Triglicérido-fosfato-oxidasa) en autoanalizador⁽¹¹⁾; lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) determinadas por precipitación en suero de las lipoproteínas que contienen apo B, por medio de ácido fosfotúngstico y cloruro de magnesio⁽¹²⁾; lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) calculadas según la fórmula de Friedewald y cols., $\text{C-LDL} = \text{CT} - (\text{TG}/5 + \text{C-HDL})$ ⁽¹³⁾; apolipoproteínas (apo A1 y apo B) determinadas por inmunonefelometría cinética (Beckam Aray)⁽¹⁴⁾. Finalmente, se determinó el cociente de riesgo C-LDL/C-HDL, considerando niveles elevados los superiores a 2,2⁽¹⁵⁾.

La determinación de los niveles séricos de lipoproteína (a) [Lp(a)] se realizó mediante un enzimoimmunoensayo [Macra Lp(a), Terumo Medical Corporation[®], Elkton MD]⁽¹⁶⁾. Este método emplea un anticuerpo monoclonal en fase sólida y un anticuerpo policlonal conjugado con peroxidasa. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 2,30% y 5,09%, respectivamente. El grupo control estuvo formado por 566 niños y

Tabla II Niveles de lipoproteínas en pacientes afectos de dislipemias primarias tras tratamiento dietético

	CT (mg/dl)	C-LDL (mg/dl)	C-HDL (mg/dl)	C-LDL/C-HDL	Apo B (mg/dl)	Lp (a) (mg/dl)
H.P.						
Pretrat°	240±17	162±17	65±16	2,6±0,8	96±12	30,2±7,7
Postrat°	226±21***	149±21***	64±16	2,5±0,8	88±17	28,1±5,9
H.F.H						
Pretrat°	275±31	214±34	50±12	4,3±1,4	160±46	34,4±6,1
Postrat°	243±26***	179±26***	51±11	3,7±1,5**	122±32	33,5±5,7
H.F.C						
Pretrat°	255±26	184±41	50±13	4,3±1,8	116±19	49,5±14
Postrat°	254±27	185±33	49±17	4,1±2	115±20	47,7±7,8

*** $p < 0,001$
** $p < 0,01$

adolescentes sanos, considerándose niveles elevados para nuestra población los superiores a 30 mg/dl⁽¹⁷⁾.

El estudio lipoproteico se determinó al diagnóstico y tras 4-6 meses de tratamiento dietético. En el grupo de pacientes afectos de HFH también se determinó tras 3 meses de tratamiento farmacológico.

Se realizó un estudio de la función tiroidea: la tetraiodotiroina (T4) se valoró mediante radioinmunoensayo en fase sólida (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles-California) y la hormona estimulante del tiroides (TSH), por ensayo inmunoradiométrico en fase sólida (IRMA) (Diagnostic Products Corporation®, Los Angeles-California), con el objeto de descartar causas secundarias de dislipemias.

Tratamiento dietético

Tras la confirmación de la dislipemia y una adecuada valoración nutricional inicial, se pautó una dieta correspondiente a la fase I del National Cholesterol Education Program (NCEP)⁽¹⁸⁾ durante un período de 6 meses, consistente en una ingesta de grasa total y grasa saturada del 30 y 10%, respectivamente, de la energía total, y el aporte de CT fue menor de 300 mg/día. Se ayudó a los familiares a seleccionar los alimentos adecuados, y siempre siguiendo los gustos de la familia. En el momento de la visita de control de seguimiento, programada al cabo de 2 semanas, se insistió en el cumplimiento de la dieta. Todos los pacientes y sus familiares recibieron información con respecto a las alteraciones de los lípidos y la reducción de los factores de riesgo, incluyendo la dieta, el ejercicio físico y el tabaco⁽¹⁹⁾. Ningún paciente inició tratamiento farmacológico en su primera visita.

A 9 pacientes afectos de HFH, en los que tras un tratamiento dietético mínimo de 6 meses no se logró disminuir los niveles de C-LDL a menos de 200 mg/dl, se les administró, además, resinas quelantes de ácidos biliares (a 6 pacientes resincolestiramina y a 3, colestipol), con posología instaurada según los niveles de C-LDL y tolerancia (criterios de Kwiterovich y cols.,

tabla I), en una o dos dosis al día, vía oral, antes de las comidas durante un período de 3 meses⁽²⁰⁾. La edad media del inicio del tratamiento farmacológico fue de $9,4 \pm 2$ años.

Análisis estadístico

Todos los datos fueron analizados utilizando el programa de estadística StatView-TM en un ordenador Macintosh. La distribución normal de las variables se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, realizándose transformación logarítmica de los datos cuando fue necesario para un mejor ajuste a la distribución normal. Los datos son expresados como media \pm DE.

En el caso de variables paramétricas, las comparaciones entre las medias de dos grupos se realizaron mediante «t» de Student para muestras independientes y con «t» de Student para datos apareados. Cuando las comparaciones se establecían entre las medidas de más de dos grupos, el método estadístico aplicado fue el análisis de la varianza (ANOVA) para un factor y posterior aplicación de la F de Scheffé. Se consideró significación para el valor de $p < 0,05$.

Para analizar las posibles diferencias significativas en los pacientes con niveles de Lp(a) superiores a 30 mg/dl, se realizó la X^2 de Pearson, considerando significativo para un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se excluyeron 35 sujetos por presentar un patrón lipídico normal y dos pacientes por presentar hipercolesterolemia secundaria a hipotiroidismo. Tras la instauración del tratamiento dietético en pacientes con dislipemias primarias durante 6 meses, se observaron los siguientes resultados:

1. Hipercolesterolemia poligénica (n=55). Los pacientes presentaron una disminución de los niveles de CT y de C-LDL estadísticamente significativos ($p < 0,0001$) (Tabla II). No se encontraron diferencias significativas en el resto de los parámetros estudiados: C-HDL, C-VLDL, apo A1, apo B, ni en el cociente de riesgo aterogénico C-LDL/C-HDL. Se observó una dis-

minución de CT y C-LDL del 5,8 y 8%, respectivamente. Los niveles de Lp(a) superiores a 30 mg/dl se encontraron en el 25% de los pacientes.

2. Hipercolesterolemia familiar heterocigota (n=23). Los pacientes presentaron una disminución de los niveles de CT, C-LDL ($p < 0,0001$) y del cociente C-LDL/C-HDL ($p < 0,01$) estadísticamente significativos (Tabla II). No se encontraron diferencias significativas en el resto de los parámetros estudiados: C-HDL, C-VLDL, apo A1 y apo B. Se observó una disminución del CT del 11,6% y del C-LDL del 16,4%. Los niveles de Lp(a) superiores a 30 mg/dl se encontraron en el 37% de los pacientes.

A 9 pacientes que presentaron niveles de C-LDL superiores a 200 mg/dl después de un tratamiento dietético mínimo de 6 meses, se les administró resinas quelantes de ácidos biliares (resin-colestiramina y colestipol) observándose una disminución de los niveles de CT, C-LDL ($p < 0,0001$), de apo B ($p < 0,05$) y del cociente C-LDL/C-HDL ($p < 0,05$) estadísticamente significativos (Tabla III). Los niveles medios de Lp(a) fueron de $36 \pm 21,7$ mg/dl, y no se modificaron significativamente tras el tratamiento farmacológico. No se encontraron diferencias significativas con el resto de los parámetros lipídicos: C-HDL, C-VLDL y apo A1. Se observó una disminución del CT y C-LDL del 17 y 23,3%, respectivamente, así como del cociente de riesgo C-LDL/C-HDL (26,6%). El tratamiento farmacológico fue bien tolerado en todos los pacientes. En la figura 1 están representados los niveles de CT, C-LDL y apo B en pacientes con HFH en el grupo tras tratamiento dietético y en el grupo tras tratamiento con dieta y resinas.

3. Hipercolesterolemia familiar combinada (n=12). No se observaron cambios en el patrón lipoproteico tras la dieta en estos pacientes (Tabla II). Los niveles medios de TG fueron 148 ± 171 mg/dl, y no se modificaron tras la dieta. Los niveles de Lp(a) superiores a 30 mg/dl fueron del 40%.

Los niveles de Lp(a) no se modificaron tras el tratamiento dietético en los tres tipos de dislipemias. Al considerar los pacientes con niveles de Lp(a) superiores a 30 mg/dl, encontramos diferencias significativas entre los diferentes grupos (X^2 Pearson, $p < 0,05$) (Fig. 2). Los parámetros antropométricos de todos los pacientes estudiados no presentaron cambios significativos en las diferentes fases del estudio, tanto tras tratamiento dietético como farmacológico.

Discusión

El presente estudio destaca la diversidad de las alteraciones lipídicas que son descubiertas y remitidas por los pediatras de Atención Primaria después de haber efectuado una búsqueda de hipercolesterolemia. En nuestro estudio observamos que el 27,5% (35 pacientes) presentaron unos niveles de CT y lipoproteínas normales; en el 2,5% de los pacientes la hipercolesterolemia fue debida a hipotiroidismo (2 pacientes) y el 70% (90 pacientes) presentaron dislipemias primarias.

Diversos estudios, con una variedad de modificaciones dietéticas, han demostrado disminuciones del C-LDL entre un 6 a un 14% en niños con hipercolesterolemia. Glueck y cols.⁽²¹⁾ observaron una disminución del C-LDL entre un 6 y un 14% en

Tabla III Lipoproteínas en pacientes afectados de dislipemia primaria tras tratamiento dietético y farmacológico.

	CT (mg/dl)	C-LDL (mg/dl)	C-HDL (mg/dl)	C-LDL/ C-HDL	Apo B (mg/dl)	Lp (a) (mg/dl)
H.F.H.						
Pretrat°	330±56	264±57	55±8	4,9±1,5	154±16	36±21
Posttrat°	274±48***	202±51***	59±13	3,6±1,5*	129±25*	34±20
*** $p < 0,001$						
* $p < 0,05$						

niños con HFH que siguieron una dieta con un aporte de colesterol menor de 300 mg/día. Kwiterovich y cols.⁽²²⁾, en un grupo de niños afectados de HF tipos IIa y IIb sometidos a tratamiento dietético (aporte de colesterol menor de 300 mg/día), observaron una disminución del C-LDL de un 14 y 11%, respectivamente. Otros autores^(23,24) han demostrado una disminución del 9 y del 12% del C-LDL en niños con hiperlipemia tipo IIa, sometidos a dieta 1 de la AHA. En nuestro estudio, tras 6 meses de tratamiento dietético con HP se observó una disminución del CT del 5,8% y del C-LDL del 8%; en niños con HFH se observó una disminución del CT del 11,6% y del C-LDL de un 16,4% y, en niños con HFC, no se encontraron modificaciones ni en el CT ni en el C-LDL. Por el contrario, los niveles de C-HDL y C-VLDL no sufrieron modificaciones significativas en los tres tipos de dislipemias. Han sido descritos incrementos de los niveles de C-HDL tras 6 meses de tratamiento dietético en niños con HFH, volviendo a valores normales a los 12 meses del tratamiento⁽²⁵⁾.

El cociente de riesgo C-LDL/C-HDL es un parámetro útil para la valoración de la respuesta tanto al tratamiento dietético como farmacológico en pacientes con HFH⁽²⁶⁾, observándose una disminución del 14% en los pacientes que siguieron tratamiento dietético exclusivamente, y de un 26,6% en los pacientes que además recibían tratamiento farmacológico. No se observaron variaciones de este cociente ni en la HP ni en la FHC.

Las concentraciones de Lp(a) en plasma varían entre 0 y más de 100 mg/dl, observándose un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica (CI) con niveles superiores a 30 mg/dl, estando los niveles de esta lipoproteína influidos por factores metabólicos y endocrinológicos⁽¹⁷⁾. En nuestro estudio observamos que los niños y adolescentes afectados de dislipemias primarias exhiben valores de Lp(a) significativamente más elevados que el grupo control, y estos niveles no se modifican tras el tratamiento dietético. Asimismo, en el grupo afecto de HFH severa no se modificaron dichos niveles tras el tratamiento dietético y farmacológico. El estudio Bogalusa demostró que los niños de raza blanca con historia familiar de CI tenían niveles más elevados de Lp(a) en comparación con los que carecían de ella. Por otra parte, la prevalencia familiar de CI era también más alta en aquellos niños que tenían niveles de Lp(a) superiores a 25 mg/dl

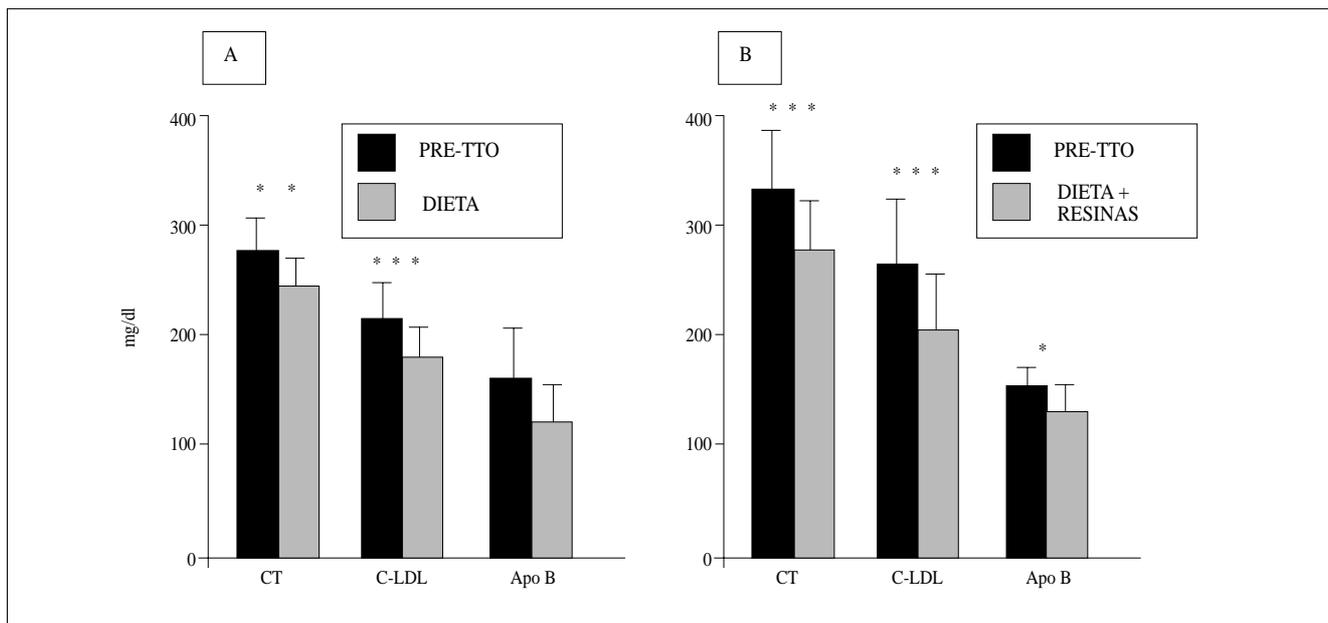


Figura 1. Niveles de lipoproteínas en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH) en el grupo con tratamiento dietético (A) y en el grupo con tratamiento dietético y farmacológico (B). CT = colesterol total, C-LDL = lipoproteínas de baja densidad.

respecto a los que tenían valores inferiores⁽²⁷⁾. La escasa variabilidad interindividual de las concentraciones de Lp(a), así como la buena relación predictiva de la concentración de Lp(a) en población infanto-juvenil con la edad adulta, hacen que pueda ser un factor a evaluar en los niños afectados de dislipemias primarias⁽²⁸⁾.

La dieta, además de desempeñar un papel relevante en la prevención de la aterosclerosis, sigue siendo la base del tratamiento de las dislipemias. La eficacia de la misma va a depender de la adherencia del paciente a nuestras recomendaciones, influyendo críticamente la relación establecida entre el especialista, el niño y sus familiares⁽²⁹⁾. La modificación de los niveles plasmáticos lipídicos, en respuesta a los cambios dietéticos es muy variable, demostrándose en estudios recientes que el polimorfismo genético de las apolipoproteínas puede tener un importante papel en la respuesta individual a las modificaciones de la dieta⁽³⁰⁾.

El tratamiento farmacológico en niños debe reservarse para aquellos individuos en los que tras un período razonable de intervención dietética no se han conseguido los objetivos deseados. Teniendo en cuenta que dicho tratamiento es, en principio, de por vida y que todas las sustancias tienen efectos secundarios, la elección del fármaco constituye un problema de suma importancia⁽³¹⁾. El fármaco de elección en la actualidad lo constituyen las resinas quelantes de ácidos biliares, que han sido utilizadas en la clínica durante más de 20 años. Las más usadas de este grupo son la colestiramina y el colestipol⁽³²⁾. En nuestro estudio observamos que, tras la adición de resinas en pacientes con HFH severa, los niveles de CT y C-LDL disminuyeron un 17 y un 23,3%, respectivamente. El cociente de riesgo C-LDL/C-HDL disminuyó un 26,6%. Estos resultados son similares a los

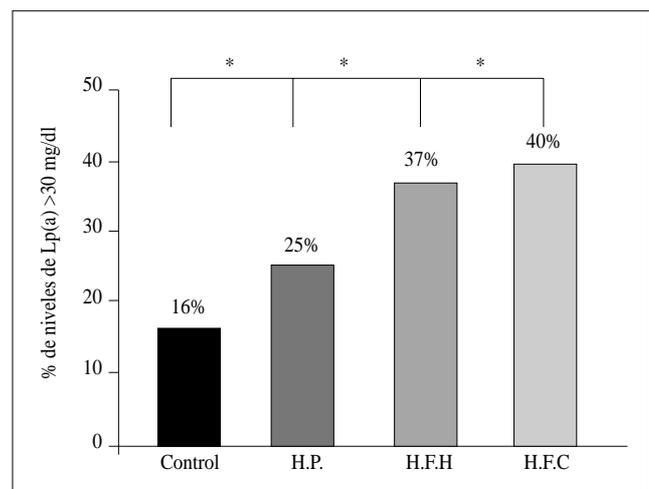


Figura 2. Porcentaje de niveles de lipoproteína (a) superiores a 30 mg/dl. HP = hipercolesterolemia poligénica, HFH = hipercolesterolemia familiar heterocigota, HFC = hiperlipemia familiar combinada.

observados por Stein y cols.⁽²⁶⁾ en un grupo de 30 niños con HFH que fueron tratados con resinas quelantes de ácidos biliares (colestipol o colestiramina), obteniendo una disminución del CT y C-LDL del 15 y 21%, respectivamente, y un ligero incremento del C-HDL y los triglicéridos; el cociente de riesgo C-LDL/C-HDL disminuyó un 24%. Glueck y cols.⁽³³⁾, tras tratamiento con colestipol en 21 niños afectados de HFH, observaron normalización del CT y C-LDL en el 52% de los niños, elevación moderada en el 14% y alta en el 29%. Otros autores⁽³⁴⁾ encuentran una

disminución significativa de los niveles de C-LDL y apo B de un 19,6 y 26,1%, respectivamente. Otros marcadores de riesgo aterogénico a considerar son los niveles de apo B, que es un buen parámetro de valoración de respuesta al tratamiento dietético y farmacológico. En nuestros pacientes afectos de HFH se observó una disminución del 16%; otros autores, por el contrario, observan una disminución del 23% respecto a los valores basales tras tratamiento dietético y farmacológico⁽³⁵⁾.

La posible efectividad del tratamiento farmacológico se debe valorar cada 3-6 meses durante el primer año y cada 6 meses con posterioridad, mediante: 1. Controles clínicos (peso, talla, IMC, tensión arterial); 2. Cumplimiento de la dieta y el tratamiento farmacológico, y 3. Controles analíticos de eficacia del fármaco [CT, TG, lipoproteínas, Lp(a)] y de efectos secundarios del mismo, entre los que se incluyen fundamentalmente los de tipo gastrointestinal (estreñimiento, meteorismo, esteatorrea), reducción de los niveles de vitamina A y E⁽³⁶⁾ y, en ocasiones, alteraciones plasmáticas transitorias de la 25-OH-vitamina D⁽³⁷⁾. Nuestros 9 pacientes en tratamiento con resincolestiramina presentaron todos buena tolerancia al fármaco. Es importante efectuar revisiones periódicas ya que el grado de cumplimiento terapéutico es bajo, debido fundamentalmente a los efectos secundarios de este tipo de fármacos.

En conclusión, las recomendaciones dietéticas dirigidas a disminuir la ingesta de colesterol y grasa en las hipercolesterolemias primarias en niños y adolescentes son aceptables, efectivas y seguras, siempre que sea controlado por un especialista⁽³⁸⁾. Asimismo, la adición de resinas al tratamiento dietético, en los pacientes pediátricos con HFH severa, determina una mejoría de su patrón lipídico. La prevención de la AT no sólo debe centrarse en reducir los niveles de CT, sino también en disminuir la susceptibilidad de las LDL a daño oxidativo. En este contexto, la dieta mediterránea va a mejorar el perfil de riesgo aterogénico y trombogénico, aportando fibra, calcio y antioxidantes naturales (vitaminas C y E, β -carotenos)⁽³⁹⁾. Estas recomendaciones dietéticas, junto con una moderada reducción en el consumo de sal, el evitar el sobrepeso, la inactividad y el tabaco, pueden ayudar a disminuir el desarrollo de aterosclerosis⁽⁴⁰⁾.

Bibliografía

- Pesonon E, Norio R, Hirvonen J y cols. Intimal thickening in the coronary arteries of infants and children as an indicator of risk factors for coronary heart disease. *Eur Heart J* 1990;**11**(Suppl E):53-60.
- Muñoz MT, Elcarte R, Gallego E y cols. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las hiperlipoproteinemias en la infancia y la adolescencia. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Madrid: Ed. Ergon, 1993.
- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ y cols. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1986;**124**:903-915.
- Oya M. Teoría lipídica de la aterosclerosis. *Rev Clin Esp* 1988;**182**:63-67.
- Grundy SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lip Res* 1990;**31**:1149-1169.
- American Academy of Pediatric. Committee on Nutrition. Toward a prudent diet for children. *Pediatrics* 1983;**71**:78-80.
- Lifshitz F, Moses N. Growth failure. A complication of dietary treatment of hypercholesterolemia. *Am J Dis Child* 1989;**143**:537-542.
- Cortner JA, Coates PM, Gallagher PR. Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood. *J Pediatr* 1990;**116**:514-519.
- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL y cols. Curvas y tablas de crecimiento. Hernández M, Fundación F. Orbeago (eds). Madrid: Editorial Garsi, 1988.
- Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974;**20**:470-475.
- Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 1982;**28**:2077-2080.
- Nguyen T, Albers A. Comparison of improved precipitation methods for quantification of high-density lipoprotein cholesterol. *Clin Chem* 1985;**31**:217-222.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;**18**:499-502.
- Sternberg JC. A rate nephelometer for measuring specific proteins by immunoprecipitating reactions. *Clin Chem* 1977;**23**:1456-1464.
- Muñoz Calvo MT. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y la adolescencia. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma. Madrid, 1991.
- Labeur C, Michiels G, Borg J y cols. Lipoprotein (a) cuantified by an enzyme-linked immunoabsorbent assay with monoclonal antibodies. *Clin Chem* 1989;**35**:1380-1384.
- Muñoz MT, Barrios V, Pozo J, González S, Argente J. Niveles de lipoproteína (a) en niños y adolescentes: comparación entre sujetos sanos, dislipémicos y diabéticos dependientes de la insulina. *Endocrinología* 1993;**40**:318-323.
- National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;**89**(Suppl):525-584.
- Chandra RK. Primary prevention of cardiovascular disease in childhood: recent knowledge and unanswered questions. *J Am Coll Nutr* 1992;**11**:35-75.
- Kwiterovich PO. Diagnosis and management of familial dyslipoproteinemia in children and adolescents. *Pediatrics Clinics of North America* 1990;**37**:1489-1518.
- Glueck CT, Mellies MJ, Dine M, Perry T, Laskarzew P. Safety and efficacy of long-term diet and diet plus bile acid-binding resin cholesterol a lowering therapy in 73 children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 1986;**78**:338-348.
- Kwiterovich PO, Bchorik PS, Franklin FA y cols. Effect of dietary treatment on the plasma levels of lipids, lipoprotein cholesterol and LDLB protein in children with type II hyperlipoproteinemia. En: Widhram K (ed). Detection and treatment of Lipid and Lipoprotein Disorders of Childhood. New York. Alan R. Liss, Inc. 1985; 123-127.
- Glassman M, Spark A, Berezin S, Schwarz S, Medow M, Newman LJ. Treatment of type II hyperlipidemia in childhood by a simplified American Heart Association diet and fiber supplementation. *Am J Dis Child* 1990;**144**:973-976.
- Polonsky SM, Bellet PS, Sprecher DL. Primary hyperlipidemia in a pediatric population: Classification and effect of dietary treatment. *Pediatrics* 1993;**91**:92-96.
- Lapinleimu H, Viikari J, Jokinen E y cols. Prospective randomised trial in 1062 infants of diet low in saturated fat and cholesterol. *Lancet* 1995;**345**:471-476.

- 26 Stein E. Treatment of familial hypercholesterolemia with drugs in children. *Artherosclerosis* 1989;**9**(Suppl):I-145-I-151.
- 27 Srinivisan SR, Dahlen GH, Jarpa RA, Webber LS, Berenson GS. Racial (black-white) differences in serum lipoprotein (a) distribution and its relation in children. Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1991;**84**:160-167.
- 28 Taimela S, Viikan JSA, Porkka KVK, Dahlen GH. Lipoprotein (a) levels in children and young adults: the influence of physical activity. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Acta Paediatr* 1984;**83**:1258-1263.
- 29 Rosenthal SL, Knauer-Black S, Stahal MP y cols. The psychological functioning of children with hypercholesterolemia and their families: a preliminary investigation. *Clin Pediatr* 1993;**3**:135-141.
- 30 Humphries SE, Maily F, Gudnason V, Talmud P. The molecular genetics of pediatric lipid disorders: recent progress and future research directions. *Pediatr Res* 1993;**34**:403-415.
- 31 West RJ, LLOYD JK, Leonard JV. Long-term follow-up of children with familial hypercholesterolemia treated with cholestyramine. *Lancet* 1980;**2**:873-875.
- 32 Ast M, Frishman WH. Bile acid sequestrants. *J Clin Pharmacol* 1990;**30**:99-106.
- 33 Glueck CJ, Fallat R, Mellies M, Tsang R. Pediatric familial type II hyperlipoproteinemia therapy with diet and colestipol resin. *Pediatrics* 1976;**57**:68.
- 34 Dalmau J, Montero C, Breto M. Dificultad del tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia familiar heterocigota en pacientes pediátricos. *An Esp Pediatr* 1994;**40**:209-214.
- 35 Montero C, Breto M, Dalmau J. Importancia de la apoproteína B en el diagnóstico y seguimiento de las hiperlipoproteinemias en la edad pediátrica. *An Esp Pediatr* 1991;**35**:109-112.
- 36 Schwatz KB, Goldstein PD, Witztum JL, Schonfeld G. Fat soluble vitamin concentrations in hypercholesterolemic children treated with colestipol. *Pediatrics* 1980;**65**:243-250.
- 37 Tsang RC, Roginsky MS, Mellies MJ, Glueck CJ. Plasma 20-hidroxyvitamin D in familial hypercholesterolemia children receiving colestipol resin. *Pediatrics* 1978;**12**:980-982.
- 38 Widhalm K. Paediatric guidelines for lipid reduction. *Eur Heart J* 1987;**8**(Suppl E):65-70.
- 39 Gey KF, Puska P, Jordan P y cols. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991;**53**:S326-S334.
- 40 Strong WB, Dennison BA. Pediatric preventive cardiology atherosclerosis and heart disease. *Pediatric Rev* 1988;**9**:303-314.