

INTRODUCCIÓN

El colesterol y los triglicéridos son lípidos insolubles en agua que son transportados en sangre unidos a unas proteínas (apoproteínas) formando unas macromoléculas llamadas lipoproteínas. Su concentración sanguínea viene determinada fundamentalmente por factores genéticos y dietéticos; otros factores ambientales que influyen son el ejercicio físico y el tabaquismo.

Las alteraciones en las concentraciones de estas macromoléculas se denominan dislipemias o dislipoproteinemias. Su importancia clínica radica en la demostrada relación entre las dislipemias, fundamentalmente la hipercolesterolemia, y el desarrollo de la aterosclerosis. Éste es un proceso que empieza en la infancia con la aparición de las estrías lipídicas en la pared arterial, que puede progresar en la adolescencia y juventud con el desarrollo de las placas de ateroma, y que se expresa clínicamente en adultos con la obstrucción arterial, la cual ocasiona enfermedad cardiovascular (ECV), cerebrovascular o vascular periférica. Dado que este proceso es la principal causa de morbimortalidad en los países desarrollados, su prevención debe iniciarse cuando se inicia el proceso, es decir, en la edad pediátrica. Para ello debe definirse los niveles de colesterol total (C-total) y de baja densidad (C-LDL) adecuados y patológicos, identificar a los niños y adolescentes de riesgo y establecer unas normas preventivas y terapéuticas.

CLASIFICACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE C-TOTAL Y C-LDL EN BASE A SU RIESGO ATEROGÉNICO

Debe considerarse una situación de hipercolesterolemia cuando las concentraciones de C-total y C-LDL son superiores al percentil 95: C-total ≥ 200

mg/dl y C-LDL > 130 mg/dl. (Dado que existen notables diferencias en las concentraciones de lípidos sanguíneos según edad y sexo durante las dos primeras décadas de la vida, así como entre los diferentes países, las cifras que se citan de percentiles se han redondeado para que sean más fáciles de recordar).

Para evaluar el riesgo de ECV en función de los niveles de C-total y C-LDL, el Programa Nacional de Educación en Colesterol de EE.UU. propuso una clasificación para niños y adolescentes con antecedentes familiares de hipercolesterolemia o ECV precoz y que sigue vigente (Tabla I).

Además de los valores reseñados para el CT y el C-LDL, deben considerarse anormales en niños y adolescentes los niveles de triglicéridos (TG) mayores de 150 mg/dl y los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) menores de 35 mg/dl.

Para la determinación del colesterol total no se precisa ayuno. Para la determinación de C-LDL, colesterol de alta densidad (C-HDL) y triglicéridos se requiere ayuno de 12 horas.

IDENTIFICACIÓN DE POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE RIESGO ATEROGÉNICO

No se recomienda cribado (*screening*) en la población general. Sólo debe realizarse en niños mayores de 2 años y adolescentes en los que exista:

- Arteriosclerosis coronaria comprobada en padres o abuelos menores de 55 años, o que hayan padecido angor, infarto de miocardio o enfermedad vascular cerebral o periférica.
- Uno o ambos padres con C-total ≥ 240 mg/dl.
- Niños con sobrepeso u obesidad.
- En cualquier caso, sobre todo si no se dispone de historia familiar, el pediatra debe valorar el realizar cribado si existe una dieta muy desequilibrada.

TABLA I. Puntos de corte para CT y C-LDL (NCEP Panel Expert Guide, 1992).

	CT (mg/dl)	C-LDL (mg/dl)
Aceptable (<P75)	< 170	< 110
Límite (P75-95)	170-199	110-129
Elevado (>P95)	≥ 200	≥ 130

CT: colesterol total. C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

brada mantenida durante largos periodos, o existen otros factores de riesgo: tabaquismo, hipertensión, dietas con alto contenido en grasa, diabetes y/o sedentarismo.

En caso de coexistir sobrepeso u obesidad con dislipidemia, debe realizarse cribado de otros componentes del síndrome metabólico, como resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hipertensión o adiposidad de predominio central.

PAUTA DIAGNÓSTICA

A los niños y adolescentes en los que esté indicado el cribado por la historia familiar se debe determinar el C-total, y si éste es inferior a 200 mg/dl se les debe repetir el estudio analítico cada 5 años, dado que son población de riesgo.

Si la concentración de C-total es superior a 200 mg/dl, se debe repetir el análisis en condiciones estandarizadas (con dieta normal, tras 12 horas de ayuno) con determinación de C-HDL, C-LDL, triglicéridos y, si es posible, apoproteínas B y AI. Si el C-LDL es inferior a 110 mg/dl, se debe controlar analíticamente cada 5 años. Si el C-LDL está entre 110 y 129 mg/dl, se debe prescribir una dieta en fase 1 y controlar anualmente, y si es superior a 130 mg/dl, se debe reevaluar al paciente excluyendo otras causas de hipercolesterolemia (Tabla II) (hipotiroidismo; consumo de alcohol; medicamentos: contraceptivos, corticoides, anabolizantes, etc; otras enfermedades que cursan con hipercolesterolemia suelen dar sintomatología evidente de la enfermedad primaria y la hipercolesterolemia no es el principal problema: diabetes, hepatopatías, síndrome nefrótico, etc.). Una vez confirmado que se trata de una

TABLA II. Principales causas de hipercolesterolemia secundaria.

Enfermedades endocrinológicas

- Diabetes mellitus
- Hipotiroidismo
- Enfermedad de Cushing
- Hipopituitarismo

Hepatopatías

- Cirrosis biliar
- Atresia de vías biliares

Nefropatías

- Enfermedad renal crónica
- Síndrome nefrótico
- Síndrome hemolítico-urémico

Enfermedades de depósito

- Glucogenosis
- Enfermedad de Gaucher
- Enfermedad de Tay-Sachs
- Enfermedad de Niemann-Pick
- Cistinosis

Fármacos

- Corticoides
- Anovulatorios orales
- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína

Otras

- Quemaduras
- Anorexia nerviosa
- Hipercalcemia idiopática
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome de Klinefelter
- Artritis reumatoide

hipercolesterolemia primaria, se debe diagnosticar la enfermedad causante de la misma, lo cual es muy importante puesto que el riesgo de arteriosclerosis y ECV es diferente para cada enfermedad. Las enfermedades más frecuentes que cursan con hipercolesterolemia primaria detectables en la edad pediátrica son:

- *Hipercolesterolemia familiar heterocigota*. Es autosómica dominante, con riesgo elevado de enfermedad vascular. Su diagnóstico requiere C-LDL del paciente y de uno de los progenitores en percentil mayor de 98 (aproximadamente ≥ 150 y ≥ 170 mg/dl, respectivamente), y otro familiar (tíos, abuelos) con C-total > 300 mg/dl y/o antecedentes de angor o infarto de miocardio.
- *Hiperlipemia familiar combinada*. Herencia mendeliana dominante, con expresión incompleta en la infancia. Riesgo aumentado de enfermedad vascular, aunque menor que en caso anterior. Su diagnóstico requiere C-LDL y triglicéridos en percentil mayor de 95 (aproximadamente > 130 - 140 mg/dl, y > 110 mg/dl, respectivamente), pudiendo estar ambos elevados, o sólo uno de estos parámetros, y pudiendo ir cambiando este patrón. Las lipoproteínas de uno de los progenitores deben tener igual comportamiento (C-LDL y triglicéridos superiores a 160 y 170 mg/dl, respectivamente). Suele haber historia familiar de obesidad, diabetes no insulino dependiente o gota.
- *Hiperapobetalipoproteinemia*, caracterizada por apoproteína B en el paciente y en un progenitor en percentil mayor de 90 (aproximadamente > 105 mg/dl), con lípidos plasmáticos $<$ percentil 90, puede ser un subgrupo de la hiperlipemia familiar combinada.
- *Hipercolesterolemia poligénica*. Es la más frecuente de las hipercolesterolemias primarias y la de riesgo menos elevado. Se caracteriza por C-LDL discretamente elevado, mayor de 130 mg/dl, con padres y hermanos con concentraciones similares (agregación familiar).

TRATAMIENTO DE LAS HIPERCOLESTEROLEMIAS PRIMARIAS

El objetivo inicial del tratamiento de la hipercolesterolemia es la reducción de los niveles de lípidos plasmáticos por debajo de las cifras de partida. El objetivo mínimo es la reducción a valores menores de 130 mg/dl, aunque lo ideal es lograr una disminución por debajo de 110 mg/dl. Esta meta es aplicable tanto en el caso de abordaje con dieta y cambios en el estilo de vida, como si se realiza además tratamiento farmacológico.

Recomendaciones dietéticas

Tras el diagnóstico debe instaurarse una dieta dirigida a conseguir un estilo de vida saludable desde el punto de vista de la prevención cardiovascular cuyas características no difieren de las de una dieta prudente recomendable para toda la población pediátrica sana:

- Calorías adecuadas para mantener el crecimiento.
- Aporte lipídico del 30-35% de las calorías totales.
- Ácidos grasos saturados $< 10\%$ de las calorías totales.
- Ácidos grasos monoinsaturados de 10-15% de las calorías.
- Ácidos grasos poliinsaturados entre el 6 y 10% del total de calorías.
- Colesterol máximo diario de 300 mg, aunque quizás sería más aconsejable la recomendación de 100 mg/ 1.000 calorías.
- Restricción de ácidos grasos con isómeros trans ($< 1\%$ de calorías).
- Fibra dietética de 8 a 28 g (dependiendo de la edad).

Dadas las características de la dieta actual de la población española, las recomendaciones a realizar son:

- 1º. Disminuir la ingesta total de grasa (disminuir consumo de carne, embutidos, mantequilla/margarina, quesos cremosos, etc.).
- 2º. Aumentar la calidad de la grasa consumida (aumentar aporte de pescados, aceite de oliva).
- 3º. Disminuir consumo de colesterol (disminuir aporte de huevos, vísceras y bollería industrial).

Tras 3-6 meses debe repetirse el estudio analítico inicial, y si la concentración de C-LDL sigue siendo ≥ 130 mg/d, valorar una dieta que difiere de la anterior en el aporte de ácidos grasos saturados ($< 7\%$) y de colesterol (< 200 mg/día). A efectos prácticos se deben extremar las medidas de la dieta indicada en lo referente a alimentos ricos en grasa saturada (utilizar alimentos lácticos desnatados, carnes magras, pollo sin piel, procesos culinarios sencillos, etc.), así como restringir los alimentos ricos en colesterol (yemas, vísceras, etc.).

Siempre que se pauté un tratamiento dietético que incluya limitación de la ingesta de algunos alimentos, se requiere una planificación cuidadosa para asegurar una ingesta adecuada y correctamente proporcionada de calorías, vitaminas y minerales. El aporte calórico

TABLA III. Concentraciones de LDL-colesterol a partir de las cuales se recomienda tratamiento farmacológico en niños mayores de 10 años.

Características del paciente	Recomendación de tratamiento farmacológico
No otros factores de riesgo de ECV	LDL-Colesterol > 190 mg/dl a pesar del tratamiento dietético
Otros factores de riesgo de ECV presentes, incluyendo obesidad, hipertensión, hábito tabáquico o historia familiar de ECV en menores de 55 años	LDL-Colesterol > 160 mg/dl a pesar del tratamiento dietético
Niños con diabetes mellitus	El tratamiento farmacológico debe considerarse cuando la concentración de LDL-Colesterol \geq 130 mg/dl

ECV: Enfermedad cardiovascular; C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

debe controlarse en la medida necesaria para lograr o mantener el peso deseable. Con respecto a los micronutrientes, debe vigilarse especialmente el aporte de vitaminas liposolubles, hierro, zinc y calcio.

Actividad física

Además de la dieta, el papel de la actividad física como factor independiente protector frente al desarrollo de enfermedades cardiovasculares ha sido ampliamente estudiado. Hay que educar al niño en una vida activa en la que se practiquen habitualmente una serie de movimientos cotidianos como andar, pasear, subir escaleras, etc. Los niños deben acostumbrarse a incorporar el ejercicio a las actividades de ocio y a evitar el sedentarismo (exceso de televisión, ordenador, etc).

Tratamiento farmacológico

Si tras un mínimo de 6-12 meses con tratamiento dietético la concentración de C-LDL es superior a 190 mg/dl, o a 160 mg/dl y además existen otros dos factores de riesgo, debe valorarse el tratamiento farmacológico (Tabla III). El paciente debe ser evaluado individualmente, y con el máximo de datos, por lo que es recomendable la realización de otros factores de riesgo (fibrinógeno, homocisteína, lipoproteína (a), PAI 1, etc.), e insistir en otros factores que pueden haber pasado desapercibidos (consumo de alcohol, contraceptivos, tabaquismo...), etc., además de los factores de riesgo clásicos (historia familiar de enferme-

dad vascular precoz, hipertensión, obesidad, C-HDL <35 mg/dl, diabetes, sedentarismo).

Se recomienda no iniciar tratamiento farmacológico antes de los 10 años, aunque cada caso debe ser valorado individualmente, para lo que puede ser de utilidad la evolución de la medida del grosor de la íntima-media de la carótida, así como otros factores de riesgo cardiovascular. Los fármacos más empleados actualmente en el tratamiento de las dislipemias son las estatinas. Clásicamente se recomendaban las resinas fijadoras de ácidos biliares (colestiramina y colestipol) pero por su menor eficacia y por sus efectos secundarios (malabsorción de vitaminas liposolubles, estreñimiento, dolor abdominal) así como por su baja palatabilidad, estos medicamentos han caído en desuso.

Las estatinas deben ser incluidas entre los potenciales fármacos de primera línea por la amplia experiencia adquirida en los últimos años y por su capacidad de disminuir los niveles de C total y de C-LDL en torno a 18-40%. El tratamiento no se debe iniciar antes de los 10 años en niños y, preferiblemente, después de la menarquia en niñas, aunque el especialista debe valorar la posibilidad de iniciarlo a edades más tempranas (8 años). Las estatinas aprobadas por la FDA para su uso en pediatría son la atorvastatina, lovastatina, simvastatina y prevastatina. Las dosis iniciales son de 10-20 mg en dosis única diaria, pudiendo variar según la estatina y la respuesta bioquímica.

Previamente al inicio del tratamiento con estatinas debe realizarse una determinación de los niveles

basales de transaminasas y creatincinasa (CPK), que debe ser repetida, junto con el análisis de lipoproteínas, a las 4 semanas de iniciada la terapia. Las estatinas están contraindicadas en el embarazo, lo que debe advertirse a las adolescentes.

Los efectos adversos de las estatinas son más frecuentes en los adultos e incluyen trastornos gastrointestinales, elevación de las transaminasas hepáticas, elevación de la CPK, mialgias y, más raramente, episodios de rabiomiolisis.

A la población de alto riesgo, que con estatinas no se le consigue disminuir de manera importante la concentración de C-LDL, existe la posibilidad de añadir los nuevos inhibidores de la absorción del colesterol como el ezetimibe. Utilizada en combinación con otros fármacos, fundamentalmente estatinas, los efectos son mayores. En los estudios publicados hasta el momento que han incluido población pediátrica, la tolerancia y la seguridad han sido buenas.

REFERENCIA DE UN PACIENTE A UN CENTRO ESPECIALIZADO

Debe realizarse en pacientes con C-LDL mayor de 150-160 mg/dl tras tratamiento dietético en los que exista: a) historia familiar positiva importante (angor, infarto, enfermedad vascular cerebral o periférica en padres o abuelos menores de 55 años); b) patrón lipoproteico cambiante; c) indicación de tratamiento farmacológico; d) coexistencia de dos o más factores de riesgo (citados anteriormente); e) posibilidad de que se trate de una hipercolesterolemia secundaria, para estudio. Hay que recordar que entre el 20% y el 40% de adultos con arteriosclerosis no tienen ninguno de los factores de riesgo clásicos, y que se están describiendo “nuevos” factores de riesgo como la homocisteína, fibrinógeno, PAI-1, alteraciones hemorreológicas, etc. Alguno de estos factores ya son detectables en niños, y su presencia en niños hipercolesterolémicos puede conferir un mayor riesgo. Por ello podría estar indicado su investigación en pacientes con historia familiar grave o para ayudar a decidir un tratamiento farmacológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalmau J, Montero C, Bretó M. Dificultad del tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia fami-

liar heterocigota en pacientes pediátricos. *An Esp Pediatr* 1994; 40: 209-214.

2. Dalmau J. Dieta y arteriosclerosis. Monografías de Nutrición Clínica. Madrid: Ergon; 1997.

3. Dalmau J. Nuevos factores de riesgo cardiovascular detectables en la edad pediátrica. *An Esp Pediatr* 2001; 54 (supl. 3): 4-8.

4. Daniels SR, Greer FR and the Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008; 122: 198-208.

5. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in highrisk pediatric patients. A scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006; 114: 2710-38.

6. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, et al. Drug therapy of highrisk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007; 115: 1948-67.

7. Moráis A, Lama RA, Dalmau J, y Comité de nutrición de la AEP. Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70: 488-96

8. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89: 525-583.

9. Sarría A, Martín MT, Lomba B, Moreno LA, Lázaro A, Bueno M. Determinantes del perfil lipídico en niños y adolescentes asistidos en una consulta de lípidos. Importancia de la dieta, composición corporal y actividad física. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 357-362.

10. Sprecher DL, Daniels SR. Rational approach to pharmacologic reduction of cholesterol levels in children. *J Pediatr* 1996; 129: 4-7. 332

11. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, et al. Cardiovascular Health in Childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2002; 106: 143-60.