

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico

A. Moráis López^a, R.A. Lama More^a, J. Dalmau Serra^b y Comité de Nutrición de la AEP^{*,**}

^aUnidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario Infantil La Paz, Madrid, España

^bUnidad de Nutrición y Metabolopatías, Hospital Infantil La Fe, Valencia, España

Recibido el 27 de noviembre de 2008; aceptado el 3 de febrero de 2009

Disponible en Internet el 9 de mayo de 2009

PALABRAS CLAVE

Hipercolesterolemia familiar;
Hipercolesterolemia secundaria;
Lipoproteínas;
Dieta;
Actividad Física;
Resinas;
Estatinas

Resumen

La hipercolesterolemia se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular precoz y queda definida por unos valores de colesterol total y de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) superiores al percentil 95 para la edad y el sexo. En población pediátrica, se recomienda cribado selectivo a partir de los 2 años de edad en los niños con sobrepeso, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz o con padres que presenten hipercolesterolemia.

El abordaje no farmacológico incluye tratamiento dietético, actividad física adecuada y estilos de vida saludables. Si tras un tratamiento dietético correcto se mantienen valores muy elevados de cLDL o moderadamente elevados junto con otros factores de riesgo cardiovascular, se recomienda el tratamiento farmacológico a partir de los 10 años. En caso de valores de cLDL extremadamente elevados (> 500 mg/dl) debe considerarse adelantar el inicio del tratamiento farmacológico a los 8 años. La respuesta al tratamiento con resinas fijadoras de ácidos biliares suele ser modesta. Por seguridad y eficacia, las estatinas pueden considerarse fármacos de primera elección.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Familial hypercholesterolemia;
Secondary hypercholesterolemia;
Lipoproteins;

Hypercholesterolemia: A therapeutic approach

Abstract

High blood cholesterol levels represent an important cardiovascular risk factor. Hypercholesterolemia is defined as levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol above 95th percentile for age and gender. For the paediatric population, selective screening is recommended in children older than 2 years who are overweight,

*Autor para correspondencia.

**Comité de Nutrición de la AEP: Javier Aranceta Bartrina, Jaime Dalmau Serra, Ángel Gil Hernández, Rosa A. Lama More, M^a Asunción Martín Mateos, Venancio Martínez Suárez, José Manuel Moreno Villares, Pilar Pavón Belinchón, Lucrecia Suárez Cortina* y Ricardo Uauy Dagach.

Correo electrónico: lsuarez.hrc@salud.madrid.org (Comité de Nutrición de la AEP).

Cholesterol dietary;
Physical activity;
Resins;
Statins

with a family history of early cardiovascular disease or whose parents have high cholesterol levels.

Initial therapeutic approach includes diet therapy, appropriate physical activity and healthy lifestyle changes. Drug treatment should be considered in children from the age of 10 who, after having followed appropriate diet recommendations, still have very high LDL-cholesterol levels or moderately high levels with concomitant risk factors. In case of extremely high LDL-cholesterol levels, drug treatment should be taken into consideration at earlier ages (8 years old). Modest response is usually observed with bile acid-binding resins. Statins can be considered first-choice drugs, once evidence on their efficacy and safety has been shown.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Debe considerarse una situación de hipercolesterolemia cuando los valores plasmáticos de colesterol total (CT) y de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se encuentren por encima del percentil 95 (P95) para la edad y el sexo. De modo práctico, el Panel de Expertos en Niveles de Colesterol en Niños y Adolescentes del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol de Estados Unidos propuso en 1992 los puntos de corte que se definen en la [tabla 1](#)¹, los cuales siguen teniendo plena vigencia². Estos valores son igualmente útiles si se toman como referencia los datos publicados para niños españoles, como los del estudio GALINUT (1999), el estudio RICARDIN II (1995), el estudio de Fuenlabrada (1990) y otros³⁻⁵. Además de los valores reseñados para el CT y el cLDL, deben considerarse anormales en niños y adolescentes los valores de triglicéridos (TG) superiores a 150 mg/dl y los valores de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) inferiores a 35 mg/dl⁶.

Indicaciones de estudio y tratamiento

Cribado selectivo

En el momento actual, el cribado universal de alteraciones lipídicas no se indica en la edad pediátrica, ya que no se dispone de pruebas suficientes para decidir a favor o en contra de la realización de controles sistemáticos en lactantes, niños, adolescentes y adultos menores de 20 años, a diferencia del resto de la población adulta. Hasta el

momento, no se han llevado a cabo estudios que determinen qué valores de colesterol acelerarían el proceso aterosclerótico en la edad infantojuvenil, aunque es sabido que aproximadamente la mitad (del 40 al 55%) de los niños con valores elevados de CT y de cLDL continuarán con hiperlipidemia en los años posteriores⁷.

Se recomienda el cribado selectivo en niños y adolescentes en las siguientes situaciones^{1,8,9}:

- Cuando haya historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz (en progenitores o abuelos, a edades iguales o menores de 55 años). Este concepto incluye infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, enfermedad vascular cerebral y muerte súbita de causa cardíaca. También se considera historia familiar positiva si a los padres o abuelos, a edades iguales o menores de 55 años, se les hubiera realizado arteriografía coronaria diagnóstica y se les encontrara arteriosclerosis coronaria o en caso de haberseles realizado angioplastia con balón o *bypass* coronario.
- Cuando al menos uno de los progenitores presente valores de CT iguales o superiores a 240 mg/dl en el contexto de un control de salud sistemático.
- Niños con sobrepeso u obesidad, ya que el sobrepeso infantil se ha mostrado como el mejor marcador independiente de dislipidemia en la edad adulta, después de los valores de cLDL^{10,11}. En el caso de coexistir sobrepeso u obesidad con dislipidemia, debe realizarse cribado de otros componentes del síndrome metabólico, como resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, hipertensión o adiposidad de predominio central.
- Opcionalmente, en niños que presentan otros factores de riesgo, como tabaquismo, hipertensión, seguimiento de dietas con alto contenido en grasa, diabetes o estilo de vida sedentario.

En la historia clínica de atención primaria del niño conviene revisar estos antecedentes familiares y personales anualmente.

El tipo de parámetro para valorar en el cribado varía según el criterio por el que se decida realizarlo ([fig. 1](#))¹:

- Si el criterio es el hallazgo en un progenitor de un valor de CT igual o superior a 240 mg/dl, debe realizarse inicialmente una determinación de CT.
- Si los valores de CT en el niño se encuentran por encima de 200 mg/dl, se debe realizar análisis de lipoproteínas en ayunas.

Tabla 1 Puntos de corte para colesterol total y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (National Cholesterol Education Program, Panel Expert Guide, 1992)¹

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

CT: colesterol total; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; P: percentil.

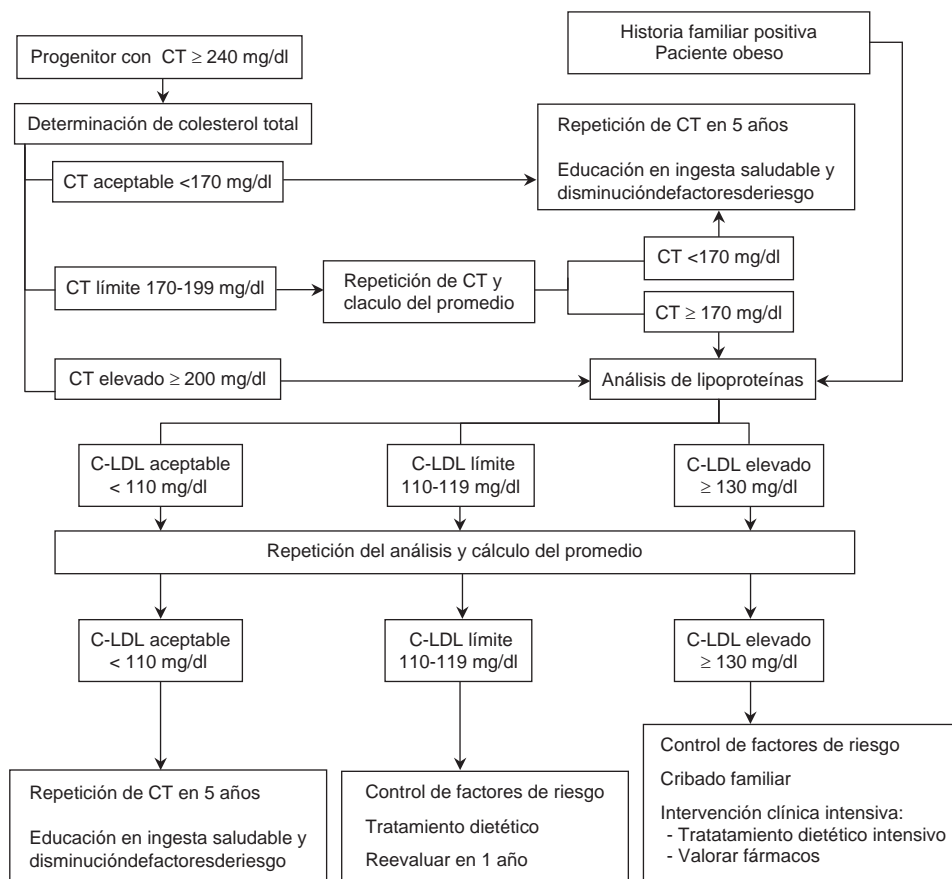


Figura 1 Cribado selectivo de hipercolesterolemia en la infancia y adolescencia y seguimiento inicial según los valores de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

- Si los valores de CT se encuentran en el límite alto (entre 170 y 199 mg/dl), debe realizarse una segunda determinación para asegurar que los valores reales están dentro del 10% de la media de los resultados obtenidos. Si la media de ambas mediciones arroja un valor elevado o límite, se debe realizar análisis de lipoproteínas en ayunas.
- En el caso de que el criterio para realizar el cribado hubiera sido la historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz, o en el caso de tratarse de un paciente obeso, el examen bioquímico inicial debe ser el análisis de lipoproteínas en ayunas.

Si es posible, la primera determinación debe realizarse entre los 2 y los 10 años de edad⁸. Para lograr la máxima efectividad del cribado selectivo, la recogida de información acerca de los antecedentes familiares debe ser específica y rigurosa¹², e igualmente se les debe recomendar a los progenitores y abuelos que se realicen una determinación de sus valores de CT, en caso de que los desconozcan¹³. Parece que la población diana que requiere cribado ronda el 40% (del 36 al 46%) de la población infantojuvenil, entre otras razones debido al gran aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad. Esta proporción se encuentra muy por encima del 25% que se estimaba en la década pasada¹³⁻¹⁵.

Por el momento, no se han tenido en cuenta en las directrices publicadas las variaciones que pueden presentar los valores de CT con respecto al grupo étnico, sexo y grado de desarrollo puberal¹⁴⁻¹⁷, así como las posibles variaciones estacionales e intraindividuales.

¿A quién tratar?

Todo el conjunto de población infantil y juvenil debe recibir educación acerca de los hábitos de ingesta y estilo de vida saludables que contribuyan al control de los lípidos plasmáticos y, en definitiva, a la prevención cardiovascular. No obstante, aquellos pacientes que presenten valores de cLDL iguales o superiores a 110 mg/dl son subsidiarios de un abordaje individualizado (fig. 1). Como norma general, el paso inicial consiste en una monitorización dietético-nutricional más estrecha y la optimización de la actividad física. Sólo una pequeña proporción de pacientes será finalmente candidata a tratamiento farmacológico, bien porque mantengan valores de cLDL muy elevados o bien moderadamente elevados en asociación a otros factores de riesgo.

El objetivo inicial del tratamiento de la hipercolesterolemia es la reducción de los valores de lípidos plasmáticos por debajo de las cifras de partida. Para aquellos pacientes con cLDL límite (de 110 a 129 mg/dl) lo ideal es alcanzar

valores inferiores a 110 mg/dl. En los pacientes con cifras de cLDL iguales o superiores a 130 mg/dl el objetivo mínimo es la reducción a valores inferiores a 130 mg/dl, aunque lo ideal es, una vez más, lograr una disminución por debajo de 110 mg/dl. Estas metas son aplicables tanto en el caso de abordaje con dieta y cambios en el estilo de vida, como si se realiza además tratamiento farmacológico.

Tratamiento no farmacológico de la hipercolesterolemia

Recomendaciones dietéticas

Optimizar la ingesta calórica de manera que se ajuste al grado de actividad física del niño, así como prevenir y tratar las situaciones de sobrepeso y obesidad, forman parte de las pautas encaminadas a conseguir un estilo de vida saludable desde el punto de vista de la prevención cardiovascular. Las pautas alimentarias dirigidas a controlar las concentraciones de lípidos sanguíneos y disminuir el riesgo cardiovascular incluyen:

- Una optimización de la calidad de la grasa ingerida. Este aspecto resulta más interesante que la reducción drástica del porcentaje de calorías procedentes de los lípidos, ya que el seguimiento de una dieta baja en grasa se traduce en un aumento del consumo de hidratos de carbono, que si no se realiza con asesoramiento tiene una contribución pobre a la prevención del sobrepeso. Debe recomendarse una ingesta de lípidos que represente entre un 30 y un 35% de las calorías totales.
- Con respecto al tipo de grasa, la cantidad aportada de colesterol, grasa saturada, grasas trans y grasa oxidada se relaciona con el riesgo ateroesclerótico. El colesterol dietético tiene un efecto principalmente de aumento de los valores de cLDL, al igual que los ácidos grasos saturados (AGS), en especial los ácidos palmítico, mirístico y láurico. Se recomienda una ingesta máxima de colesterol de 300 mg/día, así como un aporte de AGS que suponga menos del 10% de las calorías totales.
- Los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y, en concreto, la ingesta de ácido oleico, tiene un efecto reductor de los valores de cLDL y antioxidante, por lo que su consumo resulta beneficioso en la disminución del riesgo aterogénico. Se recomienda una ingesta de AGMI que represente entre un 10 y un 15% de las calorías ingeridas.
- Con respecto a los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), hay que tener en cuenta que el ácido linoleico, principal representante de la serie omega-6, disminuye los valores de CT, pero a través de su metabolismo a ácido araquidónico y tromboxano A2 puede originar un efecto trombogénico y vasoconstrictor. Los AGPI de la serie omega-3, como el ácido linoléico, también contribuyen a la disminución del CT, pero sus metabolitos (entre los que se encuentra el ácido eicosapentaenoico) dan lugar a la formación de prostaciclina, que tiene efecto antitrombogénico. La proporción de calorías procedente de los AGPI debe situarse entre un 6 y un 10% del total.
- Debe restringirse la ingesta de isómeros trans, generados en los procesos de hidrogenación que se realiza a los aceites vegetales para solidificarlos y mejorar su sabor (por ejemplo, en la elaboración de margarinas), procesos que además reducen su grado de insaturación. Algunos de estos isómeros tienen un efecto de aumento de los valores de cLDL y un efecto reductor del cHDL.

Para optimizar en la práctica la ingesta grasa y mejorar la calidad de la dieta, se recomienda:

- El consumo de lácteos desnatados o semidesnatados y la restricción de alimentos elaborados con leche entera, como los helados y quesos grasos. El máximo aconsejable de leche entera se sitúa en 200 ml diarios.
- El consumo de yema de huevo (rica en colesterol) debe limitarse a una vez por semana. En cuanto a las carnes, debe optarse por los cortes menos grasos y las aves de corral sin piel y limitar las vísceras y las carnes procesadas (embutidos).
- Debe cuidarse el consumo de mantequilla, margarinas y salsas ricas en grasa.
- Además de lo reseñado, debe recomendarse el aumento de la ingesta de pescado y el aporte de hidratos de carbono complejos, presentes especialmente en la pasta, legumbres, patatas, pan y cereales (sobre todo en su variedad integral). Estos alimentos aportan poca grasa, y junto con las frutas (que aportan hidratos de carbono simples) y las verduras, son fuentes de fibra, vitaminas y minerales.
- En la preparación de los alimentos debe predominar la cocción a la parrilla o grill, al vapor, al horno, escalfado o con microondas y deben utilizarse aceites ricos en grasas insaturadas (oliva, girasol) en lugar de mantequilla u otras grasas animales.

Más allá de la recomendación de medidas dietéticas concretas, deben tenerse en cuenta otros aspectos educativos:

- Facilitar la implantación de patrones de ingesta saludables entre la población infantojuvenil incluye un adecuado conocimiento de sus gustos y costumbres¹⁸. La mayor parte de los niños y adolescentes con hipercolesterolemia tiene unos hábitos alimenticios bien establecidos, que probablemente requieran múltiples modificaciones, por lo que la implicación del entorno familiar resulta decisiva. La identificación de los aspectos saludables que ya formen parte de su dieta es igualmente importante.
- Orientar a los propios niños y a sus familias sobre opciones para realizar un desayuno «fácil de tomar» (fruta troceada, lácteos desnatados, cereales) y *snacks* saludables que se lleven de casa debe formar parte de la estrategia terapéutica.
- Asimismo, debe facilitarse orientación para las ingestas que se realizan fuera de casa, en el colegio o con los amigos, puesto que, en muchos casos, es el niño o el adolescente el que realiza la elección de lo que come y opta frecuentemente por hamburguesas, patatas fritas, pizzas, batidos, helados, etc., que pueden contener cantidades importantes de grasa¹⁸. La educación dietética conduce a la realización, por parte de los niños, de

elecciones más saludables a la hora de escoger sus propios alimentos.

- Debe aconsejarse la reducción de alimentos con azúcares y salsas añadidos, incluidos refrescos y zumos^{19,20}.
- Es importante prestar atención al etiquetado de los productos comerciales de panadería y bollería, de los postres comerciales y de los productos de preparación industrial diseñados para cocinar en mínimo tiempo en casa, que pueden ser una fuente importante de grasas saturadas e isómeros trans.

Si tras 3 meses de seguimiento de las recomendaciones dietéticas citadas (con un control intermedio a las 6 semanas y refuerzo de las indicaciones) los valores de cLDL se mantienen iguales o superiores a 130 mg/dl es preciso un tratamiento dietético más intensivo. Éste incluye la reducción de la ingesta de grasa saturada a menos del 7% de las calorías totales y del colesterol a menos de 200 mg/día²¹. 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. Por esto, se hace necesaria la participación en el tratamiento de un dietista u otro profesional cualificado en nutrición. El aporte calórico debe controlarse en la medida necesaria para lograr o mantener el peso deseable. Con respecto a los micronutrientes, debe vigilarse especialmente el aporte de hierro, cinc y calcio.

Suplementos dietéticos: ésteres de esteroides y estanoles vegetales

Los múltiples esteroides producidos por los vegetales, aunque estructuralmente similares al colesterol, no se sintetizan en el organismo humano y son escasamente absorbidos en el intestino. Recientemente, ciertos esteroides vegetales extraídos del aceite de soja o pino se han incorporado a algunos alimentos (yogur, leche, margarina) con el propósito de disminuir los valores de colesterol en sangre. Para esto, tanto los esteroides como sus derivados saturados (estanoles) se esterifican para incrementar su solubilidad, lo que crea ésteres de esteroides y ésteres de estanoles y permite de esta manera una máxima incorporación en una cantidad limitada de grasa²².

La disminución de los valores de colesterol asociada a la ingesta de estos compuestos parece, en parte, atribuible a la inhibición de la absorción de colesterol mediante diversos mecanismos, y afecta tanto al colesterol dietético como al endógeno. Este efecto se compensa parcialmente por mecanismos que incrementan la tasa de síntesis de colesterol endógeno²³. Se ha establecido que la máxima eficacia con respecto a la disminución de CT y de cLDL se alcanza con una ingesta de aproximadamente 2 g diarios de ésteres de esteroides y estanoles vegetales y que su efecto sobre los valores de cHDL y triglicéridos es nulo o mínimo. Esta disminución de los valores de cLDL oscila entre un 9 y un 20%, aunque con considerable variabilidad entre individuos. Su eficacia se ha demostrado tanto en sujetos normolipídicos como dislipídicos, incluidos aquéllos tratados con estatinas u otros agentes hipolipidémicos y también en población pediátrica con hipercolesterolemia²⁴.

Otros suplementos dietéticos

- A pesar del efecto beneficioso de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre el perfil lipídico de niños con hipercolesterolemia referido por algunos autores²⁵, los datos de que se dispone son aún escasos para establecer una recomendación.
- Con respecto al efecto del consumo de fibra, los distintos estudios llevados a cabo han hallado resultados dispares acerca de su posible beneficio. No obstante, dado que no se trata del único beneficio posible derivado de su ingesta, se recomienda el consumo de una cantidad adecuada de fibra, que para niños puede calcularse sumando 5 a la edad en años, con lo que se obtienen los gramos diarios que se recomienda consumir²¹.
- No se ha encontrado beneficio destacable sobre el perfil lipídico de niños con hiperlipidemia de la suplementación con extracto de ajo⁵.

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. En los estudios llevados a cabo en adultos, parece que gran parte de esta protección puede deberse al efecto que tiene el ejercicio sobre el perfil lipoproteico. En niños, cuestiones metodológicas han hecho difícil establecer una adecuada relación entre causa y efecto en los estudios disponibles²⁶, aunque éstos apuntan una tendencia a la mejoría del cHDL, con escaso efecto en los valores de CT.

La repercusión que tiene sobre el gasto energético total diario permite diferenciar 2 tipos de actividad física:

1. La fracción de actividad física normal, sin ejercicio, que ocupa la mayor parte del gasto por actividad física. Esta actividad sin ejercicio (ASE) está constituida por la suma de las actividades normales, tales como juego, paseo, asistencia a clase, tiempo de ordenador y televisión, todo influido por el estilo de vida del individuo. En este sentido, hay pruebas de que los niños hiperquinéticos tienen menor masa corporal grasa que sus semejantes de la población general. La disminución de esta actividad caracteriza el sedentarismo.
2. Actividad intensa, esto es, el ejercicio. Se trata de una actividad física planeada, estructurada, repetitiva, realizada con el objetivo de obtener una buena forma corporal. Cuando es intensa, supone un gasto extra. Normalmente, se realiza durante cortos períodos de tiempo y puede no repercutir en los depósitos energéticos ya que puede alternarse con fases prolongadas de ASE leve, de modo que el gasto energético total del día no se modifica.

La termogénesis por actividad física que tiene realmente mayor peso en el gasto energético total es la fracción de ASE, es decir, la actividad normal. Por esto, lo más importante a la hora de hacer recomendaciones al respecto es educar 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.).

Estilo de vida

Tanto la promoción de unos patrones de ingesta saludables como de un aumento de la actividad física deben considerarse elementos de una estrategia global encaminada no sólo a controlar los valores de lípidos plasmáticos de la población infantojuvenil, sino a promover la salud cardiovascular en general. Algunos estudios han puesto de manifiesto cómo estrategias que incluyen intervenciones en los planos individual, escolar y familiar pueden conducir a una mejoría en la calidad de los menús escolares, un aumento en la actividad física y una optimización de las costumbres alimentarias²⁷. En este sentido, es conveniente, por ejemplo, incluir en los programas de enseñanza conocimientos acerca de los factores de riesgo cardiovascular y cómo controlarlos, dedicar un número establecido de horas al ejercicio físico en los colegios, promover la participación de los alumnos en actividades deportivas acordes a cada edad, aplicar en los menús escolares las recomendaciones sobre ingesta cardiosaludable, prohibir el consumo de tabaco en los recintos escolares y desarrollar programas dirigidos a mejorar la oferta de las máquinas expendedoras de *snacks* a las que acceden los niños y a regular la publicidad alimentaria que llega a éstos²⁸.

Tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia

Dado que las lesiones ateroscleróticas susceptibles de modificación significativa se desarrollan en torno a los 10 años de edad, ésta es la edad mínima recomendada para considerar el inicio del tratamiento farmacológico. A pesar de esto, en casos seleccionados con valores de colesterol extremadamente elevados (cLDL >500 mg/dl), el especialista puede valorar la posibilidad de iniciarlo a edades más tempranas (8 años). Es opinión generalizada que, independientemente de la edad y del fármaco prescrito, el tratamiento dietético debe continuarse para optimizar los resultados, así como el control de otros factores de riesgo cardiovascular. La percepción familiar sobre el tratamiento farmacológico también debe ser un aspecto para tener en cuenta²⁹.

De este modo, el tratamiento farmacológico quedaría reservado para los niños de edad igual o superior a 10 años que, tras haber seguido el tratamiento dietético de forma estricta por un período de 6 a 12 meses, se encuentren en alguna de las siguientes situaciones:

- Mantienen valores de cLDL iguales o superiores a 190 mg/dl.
- Presentan valores de cLDL iguales o superiores a 160 mg/dl asociados a una historia familiar positiva de enfermedad cardiovascular precoz o a otros 2 o más factores de riesgo cardiovascular, a pesar de haber intentado controlarlos de forma energética. Estos factores

son el tabaquismo, la hipertensión arterial, los valores de cHDL inferiores a 35 mg/dl, la obesidad con peso para la talla igual o superior a P95 y el sedentarismo^{1,21}.

- Presentan valores de cLDL iguales o superiores a 130 mg/dl asociados a diabetes mellitus.

Otros factores o circunstancias de riesgo pueden considerarse a la hora de valorar el inicio del tratamiento, en niños con dislipidemias de alto riesgo, a edades más tempranas o con valores de cLDL menores a los indicados o a la hora de situar el objetivo terapéutico en valores de cLDL inferiores a los referidos anteriormente. Entre estos factores se encuentra el sexo masculino, valores elevados de TG, la presencia de LDL (*low-density lipoprotein* 'lipoproteína de baja densidad') pequeñas y densas, la infección por virus de la inmunodeficiencia humana, el lupus eritematoso u otras enfermedades inflamatorias crónicas, el trasplante de órganos, los supervivientes de cáncer infantil o la presencia de nuevos marcadores de riesgo, como elevación de lipoproteína (a), homocisteína o proteína C reactiva.

Las interacciones entre distintos factores de riesgo son un aspecto a tener en cuenta y del que debe informarse al paciente, como la relación entre la obesidad y la elevación del cLDL o entre el tabaquismo y la disminución del cHDL³⁰. De igual modo, conviene enfatizar la capacidad que algunas intervenciones aisladas pueden tener sobre la modificación simultánea de varios factores de riesgo. Un ejemplo es el ejercicio como medio para controlar la obesidad y la hipertensión arterial e incrementar los valores de cHDL¹.

Estatinas

Análogos del 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A, estos fármacos actúan como inhibidores competitivos de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, que cataliza el paso limitante de la biosíntesis de colesterol. El consecuente descenso intracelular de colesterol origina una sobreexpresión de los receptores de LDL y disminuye su circulación. Sus efectos incluyen la disminución de los valores de CT y de cLDL en un 17 a un 32% y en un 19 a un 41%, respectivamente, comparados con el placebo. Los efectos referidos sobre los valores de cHDL y TG son variables^{31,32}. Recientemente se ha puesto de manifiesto la relación entre la edad de inicio del tratamiento en niños y la progresión del grosor íntima-media carotídeo en adolescentes y adultos jóvenes con hipercolesterolemia familiar monogénica (HFM)³³. No obstante, dado el importante papel del colesterol en la síntesis de las hormonas esteroideas, la mielinización y la composición de las membranas celulares, la edad mínima de inicio del tratamiento ha sido objeto de discusión. Estudios prospectivos que han incluido pacientes prepuberales no han detectado (en 2 años de seguimiento) retraso en la maduración sexual de los niños tratados con estatinas³⁴. Actualmente, los resultados de numerosos estudios acreditan la seguridad y eficacia real de las estatinas a corto plazo en niños y adolescentes con dislipidemia primaria^{14,32-35}. La Food and Drug Administration ha aprobado el uso de estatinas en niños mayores de 8 años y adolescentes con HFM e hipercolesterolemia familiar. En España, el tratamiento con pravastatina y atorvastatina está admitido en la HFM.

Con respecto a la indicación de las estatinas en los pacientes que cumplen criterios de tratamiento farmacológico de su hipercolesterolemia, se debe tener en cuenta lo siguiente:

- Deben incluirse entre los potenciales fármacos de primera línea.
- No iniciar el tratamiento antes de los 10 años en niños y, preferiblemente, iniciarlo después de la menarquía en niñas¹⁴.
- La dosis recomendada de atorvastatina es de 10 a 20 mg/día, aunque en las formas homocigotas de HFM puede aumentarse hasta 80 mg/día. En el caso de la pravastatina, la dosis es de 10 a 20 mg/día hasta los 13 años de edad y de 10 a 40 mg/día entre los 14 y los 18 años. El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja, una vez al día (preferentemente al acostarse).
- Previamente al inicio del tratamiento con estatinas debe realizarse una determinación de las concentraciones basales de aminotransferasas y creatinina (CK), que debe ser repetida, junto con el análisis de lipoproteínas, a las 4 semanas de iniciado el tratamiento¹⁴.
- Ante la aparición de síntomas indicativos de efectos adversos (v. más adelante) o bien de elevaciones de la CK 10 veces por encima del límite superior de la normalidad o 3 veces en el caso de las aminotransferasas, debe interrumpirse el tratamiento y reevaluar clínica y analíticamente al paciente en unas 2 semanas. Cuando desaparezcan las alteraciones, el tratamiento puede reiniciarse con vigilancia estrecha.
- Si no aparecen incidencias durante el tratamiento y se logran los objetivos terapéuticos, se recomiendan nuevos controles a las 8 semanas y 3 meses. En caso de no alcanzar los objetivos, la dosis puede incrementarse y repetirse la analítica en 4 semanas, hasta llegar a la dosis máxima o hasta que se alcancen los objetivos o aparezcan signos de toxicidad¹⁴.
- Una vez que se ha determinado la dosis de mantenimiento, los controles posteriores pueden realizarse cada 3 a 6 meses y deben incluir, además de la valoración analítica, monitorización del crecimiento y la maduración sexual y vigilancia del seguimiento del resto de los aspectos del tratamiento de la hipercolesterolemia.
- Las estatinas están contraindicadas en el embarazo, por lo que debe advertirse a las adolescentes y enviarlas, en caso necesario, a consejo ginecológico.

Los efectos adversos de las estatinas incluyen trastornos gastrointestinales, elevación de las aminotransferasas hepáticas, elevación de la CK, mialgias y, más raramente, episodios de rabdomiólisis. El riesgo de estos últimos se incrementa con la ingesta concomitante de fármacos que se metabolizan mediante la vía del citocromo P-450, como la ciclosporina, gemfibrozilo, ácido nicotínico, itraconazol, ketoconazol, eritromicina e inhibidores de la proteasa utilizados en el tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. No obstante, hasta el momento no se han referido en la literatura médica episodios de rabdomiólisis en la infancia, secundarios al tratamiento con estatinas.

Tabla 2 Número de dosis recomendadas de resinas fijadoras de ácidos biliares³⁸

Número de dosis diarias	CT (mg/dl)	cLDL (mg/dl)
1	<245	<195
2	245–300	195–235
3	301–345	236–280
4	>345	

CT: colesterol total; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

Resinas fijadoras de ácidos biliares

Se trata de moléculas que se unen a los ácidos biliares en el intestino delgado y reducen su reabsorción enterohepática. La necesidad de aumentar la síntesis de nuevos ácidos biliares reduce el contenido en colesterol de los hepatocitos y aumenta en su membrana la expresión del receptor de LDL. Su capacidad para disminuir los valores de cLDL se estima entre un 13 y un 20%⁸, sin que los estudios en población pediátrica hayan evidenciado efectos significativos sobre los valores de cHDL y TG^{36,37}, aunque pueden incrementar los valores de estos últimos. Generalmente, las resinas utilizadas en la práctica clínica han sido la colestiramina y el colestipol. Aún no se dispone de información amplia sobre el uso en niños del polímero colesvelam, fijador no resinoso de ácidos biliares, del que se ha referido mejor tolerancia en adultos.

La dosificación de las resinas fijadoras de ácidos biliares se realiza en función de los valores de partida de CT y cLDL³⁸. La cantidad administrada en cada dosis es de 4 g de colestiramina o 5 g de colestipol, con variaciones en el número de dosis diarias. Se recomienda comenzar con el menor número de dosis posible, junto con las comidas, y ajustar el tratamiento según la evolución analítica (tabla 2). Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (dolor abdominal, meteorismo, estreñimiento). Su frecuencia, unida a la escasa palatabilidad de estos medicamentos, propicia la baja adherencia al tratamiento observada a largo plazo. Debido a su posible interferencia con la absorción de vitaminas liposolubles y a que, en algunos pacientes, se ha observado un incremento de los valores de homocisteína, algunos autores recomiendan la suplementación con ácido fólico y vitamina D durante el tratamiento.

Inhibidores de la absorción de colesterol: ezetimiba

Este fármaco impide la absorción intestinal de colesterol y fitosteroles en el borde en cepillo de los enterocitos y afecta tanto al colesterol dietético como al colesterol contenido en la secreción biliar. Aunque con su uso aislado se han referido disminuciones de los valores de CT de un 13% y de cLDL de un 18%, no parece que la ezetimiba por sí misma tenga capacidad de mejorar la función endotelial³⁹. Utilizada en combinación con otros fármacos, fundamentalmente estatinas, los efectos son mayores⁸. En los estudios publicados hasta el momento, que han incluido población pediátrica, la tolerancia y seguridad ha sido buena⁴⁰. Su utilización no está autorizada en niños, aunque se ha utilizado fuera de etiqueta en HFM homocigota y sitosterolemia.

Otros tratamientos

- El ácido nicotínico o niacina, único fármaco referido con capacidad de disminuir los valores de lipoproteína (a), actúa disminuyendo la síntesis y liberación hepática de lipoproteínas de muy baja densidad. En un estudio realizado en 21 pacientes pediátricos se refirió una elevada frecuencia de efectos adversos, que incluyeron rubefacción, elevación de aminotransferasas, dolor abdominal, vómitos y cefalea⁴¹.
- El uso de los fibratos no está admitido en niños. Su mecanismo de acción es complejo y se basa en una reducción de la producción de lipoproteínas de muy baja densidad. Se reservan para pacientes con hipertriglicéridemia grave que presentan riesgo de pancreatitis.
- En pacientes con formas homocigotas de HFM que presentan valores extremadamente altos de colesterol (cLDL de 500 a 1000 mg/dl) la realización cada 1 ó 2 semanas de plasmaféresis o, preferiblemente, aféresis de LDL es capaz de reducir los valores de cLDL en un 45%, detener la progresión de la aterosclerosis y aumentar la esperanza de vida⁴². El tratamiento concomitante con estatinas y ezetimiba produce una disminución aun mayor, con lo que los valores de cLDL pueden mantenerse entre 230 y 385 mg/dl.

Necesidad de actualización de las recomendaciones vigentes

Las actuales recomendaciones sobre estilos de vida y patrones de ingesta saludables difieren poco de las ya apuntadas hace una década, al igual que las directrices generales sobre la necesidad de implicación de múltiples elementos sociales, familiares, legislativos, industriales, etc⁴³. No obstante, la aparición de nuevos datos que confirmen o maten las guías de actuación existentes debe ir progresivamente actualizando y mejorando las pautas conocidas.

La publicación de las recientes actualizaciones y, en especial, los aspectos referentes al tratamiento farmacológico, han sido objeto de gran controversia en el mundo pediátrico^{44,45} ya que, si bien es verdad que es importante iniciar cuanto antes la profilaxis de la enfermedad cardiovascular (sobre todo en la población de riesgo), resulta difícil aceptar la aplicación de algunos tratamientos por un tiempo tan prolongado como supone el hecho de iniciarlos desde la infancia⁴⁶.

Algunos autores han propuesto para la población pediátrica una aproximación al abordaje de las dislipidemias sobre la base de la consideración de múltiples factores de riesgo, tal y como se realiza en población adulta⁴⁷ con el marcador de Framingham. De este modo, la presencia de diabetes o el valor obtenido en el cálculo del riesgo estimado de episodios cardiovasculares son factores que pueden indicar el inicio de tratamiento farmacológico con valores de cLDL menores que los valores definidos en un primer momento. En niños, el aumento de la obesidad ha puesto de manifiesto la asociación entre sobrepeso, resistencia a la insulina y dislipidemia⁴⁸. La conveniencia de disponer para esta población de un sistema consensuado de

estimación multifactorial del riesgo cardiovascular, que guarde relación con la progresión de la enfermedad aterosclerótica, es un tema sobre el que deben arrojar pruebas suficientes que contribuyan a mejorar la atención a la población infantojuvenil y su calidad de vida en el futuro.

Bibliografía

1. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992;89:495-501.
2. Magnussen CG, Raitakari OT, Thomson R, Juonala M, Patel DA, Viikari JS, et al. Utility of currently recommended pediatric dyslipidemia classifications in predicting dyslipidemia in adulthood: Evidence from the Childhood Determinants of Adult Health (CDAH) study, Cardiovascular Risk in Young Finns Study, and Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 2008;117:32-42.
3. Leis R, Pavón P, Queiro T, Recarey D, Tojo R. Atherogenic diet and blood profile in children and adolescents from Galicia, NW Spain. *The Galinut Study*. *Acta Paediatr*. 1999;88:19-23.
4. 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 II: valores de referencia. *An Esp Pediatr*. 1995;43:11-7.
5. Plaza Pérez I, Grupo de Expertos de las Sociedades Españolas de Arterioesclerosis, Cardiología, Pediatría, Nutrición y Medicina Preventiva. Informe sobre el colesterol en niños y adolescentes españoles. *Clin Invest Arteriosclerosis*. 1991;3:47-66.
6. Kavey REW, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *J Pediatr*. 2003;142:368-72 Copublished in *Circulation*. 2003;107:1562-6.
7. US Preventive Services Task Force. Screening for lipid disorders in children: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Pediatrics*. 2007;120:e215-9.
8. Daniels SR, Greer FR, the Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122:198-208.
9. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics*. 1998;101:141-7.
10. Berenson GS, Srinivasan S. Cholesterol as a risk factor for early atherosclerosis: The Bogalusa Heart Study. *Prog Pediatr Cardiol*. 2003;17:113-22.
11. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *J Pediatr*. 2007;150:12-7.
12. Derinoz O, Tumer L, Hasanoglu A, Pasaoglu H, Aksakal FN, Ceyhan MN. Cholesterol screening in school children: Is family history reliable to choose the ones to screen? *Acta Paediatr*. 2007;96:1794-8.
13. Dennison BA, Jenkins PL, Pearson TA. Challenges to implementing the current pediatric cholesterol screening guidelines into practice. *Pediatrics*. 1994;94:296-302.
14. 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 on Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;115:1948-67.
15. Rifai N, Neufeld E, Ahlstrom P, Rimm E, D'Angelo L, Hicks JM. Failure of current guidelines for cholesterol screening in urban African-American adolescents. *Pediatrics*. 1996;98:383-8.

16. Jolliffe CJ, Janssen I. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents. *Circulation*. 2006;114:1056–62.
17. Frontini MG, Srinivasan SR, Xu J, Tang R, Bond MG, Berenson GS. Usefulness of childhood non-high density lipoprotein cholesterol levels versus other lipoprotein measures in predicting adult subclinical atherosclerosis: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2008;121:924–9.
18. Demory-Luce D, Morales M, Nicklas T, Baranowski T, Zakeri I, Berenson G. Changes in food group consumption patterns from childhood to young adulthood: The Bogalusa Heart Study. *J Am Diet Assoc*. 2004;104:1684–91.
19. Van Horn L, Obarzanek E, Friedman LA, Gernhofer N, Barton B. Children's adaptations to fat-reduced diet: The Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics*. 2005;115:1723–33.
20. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gilman MW, Lichtenstein AH, Consensus statement from the American Heart Association. Endorsed by the American Academy of Pediatrics, et al. Dietary recommendations for children and adolescents: A guide for practitioners. *Circulation*. 2005;112:2061–75.
21. 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.
22. Lichtenstein AH, Deckelbaum RJ. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism of the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:1177–9.
23. Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Ntanos FY, Vanstone CA, Feng JY, Parsons WE. Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. *J Lipid Res*. 2000;41:697–705.
24. Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA. Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 1995;36:1807–12.
25. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Paul SM, Kulkarni KR, Mietus-Snyder ML. Effect of docosahexaenoic acid on lipoprotein subclasses in hyperlipidemic children (the EARLY study). *Am J Cardiol*. 2005;95:869–71.
26. Stergioulas A, Tripolitsioti A, Messinis D, Bouloukos A, Nounopoulos C. The effect of endurance training on selected coronary risk factors in children. *Acta Paediatr*. 1998;87:401–4.
27. Luepker RV, Perry CL, McKinlay SM, Nader PR, Parcel GS, Stone EJ, The Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health. CATCH collaborative group, et al. Outcomes of a field trial to improve children's dietary patterns and physical activity. *JAMA*. 1996;275:768–76.
28. Hayman LL, Williams CL, Daniels SR, Steinberger J, Paridon S, Dennison BA, et al. Cardiovascular health promotion in the schools. A statement for health and education professionals and child health advocates from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2004;110:2266–75.
29. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk 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.
30. Tershakovec AM, Jawad AF, Stouffer NO, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent hypercholesterolemia is associated with the development of obesity among girls: The Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:730–5.
31. Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, Freeman M, Steiner RD, Nelson HD. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: Systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics*. 2007;120:e189–214.
32. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJP, et al. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1803–10.
33. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, Van Trotsenburg ASP, 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.
34. Hedman M, Matikainen T, Föhr A, Lappi M, Piippo S, Nuutinen M, et al. Efficacy and safety of pravastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: A prospective clinical follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1942–52.
35. Wiegman A, Hutten BA, De Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:331–7.
36. Tonstad S, Sivertsen M, Aksnes L, Ose L. Low dose colestipol in adolescents with familial hypercholesterolemia. *Arch Dis Child*. 1996;74:157–60.
37. Tonstad S, Knudtson J, Sivertsen M, Refsum H, Ose L. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 1996;129:42–9.
38. 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.
39. Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C, Bojunga S, Rossig L, Heeschen C, Dimmeler S, et al. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: Clinical evidence of "pleiotropic" functions of statin therapy. *Eur Heart J*. 2006;27:1182–90.
40. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002;105:2469–75.
41. Colletti RB, Neufeld EJ, Roff NK, McAuliffe TL, Baker AL, Newburger JW. Niacin treatment of hypercholesterolemia in children. *Pediatrics*. 1993;92:78–82.
42. Thompson GR. LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2003;167:1–13.
43. Ballabriga A, Tojo R. (coord) *An Esp Pediatr*. 1998(Supl 118):1–8.
44. Stagg V. Critics at odds with AAP on how to cut kid's heart disease risk. *Am Med News*. 2008;51:17.
45. De Ferranti S, Ludwig DS. Storm over statins—the controversy surrounding pharmacologic treatment of children. *N Engl J Med*. 2008;359:1309–12.
46. Kamerow D. Should we screen for and treat childhood dyslipidaemia? *BMJ*. 2008;337:a886.
47. McMahan CA, McGill HC, Gidding SS, Malcom GT, Newman WP, Tracy RE, for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group, et al. PDAY risk score predicts advanced coronary artery atherosclerosis in middle-aged persons as well as youth. *Atherosclerosis*. 2006;190:370–7.
48. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103:1175–82.