

Dislipemias en edad pediátrica

Francisco Javier Arroyo Díez⁽¹⁾, J. Alejandro Romero Albillos⁽²⁾, Gloria Nieves López Valero⁽³⁾

⁽¹⁾Universidad de Extremadura. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Materno Infantil. Badajoz. España.

⁽²⁾Universidad de Extremadura. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Universitario Materno Infantil. Badajoz. España.

⁽³⁾Atención Primaria. Hospital Universitario Perpetuo Socorro - Materno Infantil. Badajoz. España.

Arroyo Díez FJ, Romero Albillos JA, López Valero GN. Dislipemias en edad pediátrica. Protoc diagn ter pediatr. 2019;1:125-40.



RESUMEN

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la principal causa de muerte en la población adulta de países desarrollados. El proceso aterosclerótico comienza en la infancia y es progresivo durante toda la vida. Si bien existe un componente genético que produce susceptibilidad, los factores ambientales exacerban e intensifican la progresión de la enfermedad.

La identificación oportuna de niños con dislipemia es importante de cara a considerar intervenciones precoces para prevenir o posponer el desarrollo de la arterioesclerosis.

El cribado y tratamiento de los desordenes del colesterol en niños y adolescentes han sido recomendados durante décadas. Desde 2011 se recomienda el cribado universal de todos los individuos en dos periodos de edad, entre 9-11 años y entre 17-20 años, basándose en que la historia familiar no es un indicador fiable de predicción de riesgo.

El diagnóstico de sospecha y el tratamiento dietético deben iniciarse en Atención Primaria. Deben remitirse a consulta especializada los casos específicos.

El objetivo terapéutico de las hipercolesterolemias lo marcan los valores de C-LDL junto con los antecedentes familiares y la presencia de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. El objetivo terapéutico de las hipertrigliceridemias depende de su asociación a hipercolesterolemia

El tratamiento de la hiperlipemia siempre comenzará con medidas de modificación del estilo de vida durante 6-12 meses. La intervención debe ser progresiva y ajustada al nivel socio-

cultural y económico del paciente y su familia. Si fracasan estas mediadas, se planteará el tratamiento farmacológico. Las estatinas son el fármaco de primera elección tanto para todas las hipercolesterolemias como para las hipertrigliceridemias moderadas.

Palabras clave: dislipemia; niños; prevención; cribado; tratamiento; estatinas.

Pediatric dyslipidemias

ABSTRACT

Atherosclerotic cardiovascular disease is the leading cause of death in the adult population of developed countries. The atherosclerotic process begins in childhood and is progressive throughout life. Although there is a genetic component that produces susceptibility, environmental factors exacerbate and intensify the progression of the disease.

The timely identification of children with dyslipidemia is important in order to consider early interventions to prevent or postpone the development of arteriosclerosis.

The screening and treatment of cholesterol disorders in children and adolescents have been recommended for decades. Since 2011, universal screening of all individuals in two periods of age between 9-11 and between 17-20 years has been recommended, based on the fact that family history is not a reliable indicator of risk prediction.

The diagnosis of suspicion and dietary treatment should begin in primary care. Specific cases should be referred to the specialized consultation.

The therapeutic objective of hypercholesterolemia is marked by LDL-C values together with family history and the presence of CVD risk factors. The therapeutic objective of hypertriglyceridemia depends on its association with hypercholesterolemia.

The treatment of hyperlipidemia will always begin with lifestyle modification measures for 6 to 12 months. The intervention must be progressive and adjusted to the sociocultural and economic level of the patient and his family. If these mediations fail, the pharmacological treatment will be considered. Statins are the drug of first choice for both hypercholesterolemia and moderate hypertriglyceridemia.

Key words: dyslipidemia; child; prevention; lipid screening; treatment.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica es la principal causa de muerte en la

población adulta de países desarrollados. Constituye la primera causa de muerte en la población española, originando el 30% de todas las defunciones.

Si bien las manifestaciones clínicas predominan en la edad adulta, la investigación, en los últimos años, ha indicado que el proceso aterosclerótico comienza en la infancia y es progresivo durante toda la vida. También ha quedado claro que, si bien existe un componente genético que produce susceptibilidad, los factores ambientales exacerbaban e intensifican la progresión de la enfermedad con el desarrollo, en la adolescencia y en la juventud, de estrías grasas en la pared arterial y la formación de las placas de ateroma, que se expresan clínicamente en adultos con obstrucción arterial y ECV^{1,2}.

Los estudios realizados por ecografía de las arterias carótidas, para evaluar el espesor de la íntima y la media, como indicador del proceso aterosclerótico en los adultos, han demostrado que el aumento de espesor se asocia con incrementos del colesterol total (CT) y otros factores de riesgo cardiovasculares (FRCV). Asimismo, han encontrado este engrosamiento en niños con hipercolesterolemia familiar (HF) a partir de los 7 años de edad. También se describen otras anomalías de la función endotelial como rigidez y alteración de la distensibilidad. Se ha demostrado que estas alteraciones pueden ser reversibles tras el tratamiento con estatinas, mejorando y reduciendo la progresión del engrosamiento de la íntima-media en la carótida. Diversos autores han demostrado una correlación entre los factores de riesgo de ECV (dislipemias, obesidad, hipertensión, tabaquismo y diabetes) medidos en niños y adultos jóvenes con la aterosclerosis subclínica medida en la edad adulta^{3,4}.

Más de la mitad de la reducción de la mortalidad cardiovascular se ha atribuido a cambios en el nivel de factores de riesgo en la población, especialmente la reducción de la colesterole-

mia, la presión arterial (PA) y el tabaquismo; una tendencia favorable contrarrestada parcialmente por el aumento de otros factores de riesgo, principalmente la obesidad y la diabetes *mellitus* (DM) tipo 2.

La aterosclerosis es, por tanto, un proceso progresivo, que comienza en la infancia, y depende de la intensidad y persistencia de los factores de riesgo. La identificación precoz y el control temprano de la dislipemia reducirán el riesgo cardiovascular en la vida adulta.

2. CLASIFICACIÓN DE LAS DISLIPEMIAS

Las dislipemias pueden ser clasificadas en primarias y secundarias.

2.1. Dislipemias primarias o genéticas

Se denominan dislipemias primarias cuando hay factores genéticos implicados en su etiología (**Tabla 1**).

Según los genes implicados, las hiperlipemias pueden ser monogénicas, producidas por la alteración de un solo gen responsable del metabolismo lipídico, o poligénicas, si están producidas por la suma de los efectos de diferentes genes.

Las primeras son formas menos frecuentes pero más graves de dislipemias; casi siempre presentan antecedentes familiares de hipercolesterolemia o ECV prematura, responsables del 20-30% de los infartos de miocardio en personas menores de 50 años.

Las formas poligénicas son más frecuentes y menos graves que las monogénicas, y su expresión fenotípica está influenciada por factores

Tabla 1. Clasificación de las dislipemias primarias

Entidad	Defecto	Herencia	Lípidos ↑	Incidencia
Hipercolesterolemia familiar monogénica	Receptor de LDL Apo B PCSK-9	Autosómica dominante	Heterocigoto ↑ CT/C-LDL Homocigoto ↑↑ CT/C-LDL	Heterocigoto 1-2/1000 Homocigoto 1/10 ⁶
Hipercolesterolemia poligénica	Desconocido	Poligénica	CT/C-LDL	2-5% (80% de las primarias)
Hiperlipemia familiar combinada	Varios (alteraciones del metabolismo del LDL y Apo B; síntesis ↑↑ de Apo B 100)	Autosómica dominante	Diversos fenotipos CT/C-LDL/TG/Apo B 100	1-2% (forma más común de hiperlipemia familiar en supervivientes de IAM)
Déficit de Apo B 100	Apo B 100	Autosómica dominante	CT/C-LDL	1/1000
Hipertrigliceridemia familiar	Déficit de lipoprotein-lipasa, déficit de Apo CII	Desconocido	TG/C-LDL/C-HDL	Heterocigoto 1/100 Homocigoto 2/1000
Disbetalipoproteinemia familiar	Apo E	Autosómica recesiva	CT/TG	1/2000
Hipoalfalipoproteinemia	Apo A-I	Dominante recesiva	C-HDL disminuido	1/10 ⁶

Apo-B: apoproteína B; **C-HDL:** colesterol HDL; **C-LDL:** colesterol LDL; **CT:** colesterol total; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **PCSK-9:** proproteína convertasa de subtilisina hexina 9; **TG:** triglicéridos.

ambientales. Las principales causas son el consumo elevado de grasas, especialmente saturadas y trans, y la obesidad, fenómenos ambos de gran prevalencia actual en nuestro medio. Son las hiperlipemias de mayor incidencia en niños y adolescentes.

El diagnóstico de dislipemia primaria exige haber descartado antes posibles causas de dislipemia secundaria, la mayoría de las cuales suelen evolucionar favorablemente con el tratamiento de la enfermedad causal⁵.

2.2. Dislipemias secundarias

Cuando las concentraciones elevadas de colesterol o triglicéridos no están relacionadas con factores hereditarios sino con factores exóge-

nos, principalmente enfermedades orgánicas crónicas o administración de ciertos fármacos, se denominan dislipemias secundarias⁶.

La mayoría de estas dislipemias no requieren tratamiento específico de la alteración lipídica si la enfermedad causal evoluciona favorablemente; en caso contrario, debe establecerse un tratamiento sobre las mismas bases que para las dislipemias primarias (Tabla 2).

3. ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS DISLIPEMIAS

Los niveles plasmáticos de lipoproteínas son diferentes en la infancia y adolescencia en comparación con la edad adulta. Los niveles de co-

Tabla 2. Causas comunes de dislipemias secundarias⁶

Fármacos/agentes exógenos	Endocrinas/metabólicas	Nefropatías
Corticoides	Diabetes <i>mellitus</i> tipos 1 y 2	Síndrome nefrótico
Alcohol	Hipotiroidismo	Síndrome hemolítico-urémico
Anticonceptivos orales	Obesidad	Insuficiencia renal crónica
Diuréticos	Síndrome de Cushing	Trasplante renal
β-bloqueantes	Lipodistrofia	Tesaurismosis
Anabolizantes	Hipercalcemia idiopática	Glucogenosis
Ácido retinoico	Panhipopituitarismo	Esfingolipidosis
Inmunosupresores	Anorexia nerviosa	
Asparaginasa		
Antipsicóticos		
Hepatopatías	Reumatológicas	Otras
Síndromes colestásicos	Artritis crónica juvenil	Enfermedad de Kawasaki
	Lupus eritematoso diseminado	Pancreatitis
		Mielomas
		Procesos autoinmunes
		Síndrome de Klinefelter
		Trasplante cardíaco ortotópico

lesterol total (CT), C-LDL, C-HDL y triglicéridos (TG) ascienden paulatinamente desde el nacimiento y se estabilizan entre los 2 y 4 años, manteniéndose en un mismo percentil a lo largo del tiempo durante los años prepuberales (fenómeno *tracking* del colesterol). A partir de los 10-12 años, los niveles plasmáticos de CT y C-LDL disminuyen entre un 5 y un 10% en ambos sexos, aunque de forma más evidente en varones, debido al descenso acusado del C-HDL. En los últimos años de la adolescencia, se produce un nuevo ascenso de CT y C-LDL alcanzando niveles medios de adulto a partir de los 20 años. De los 13 a los 19 años, el CT es más alto en mujeres que en varones. La disminución de los niveles de C-HDL (patrón más aterogénico) que se producen durante la pubertad en los varones es el cambio lipídico más importante y va a permanecer durante la etapa adulta⁷.

Internacionalmente está bastante aceptado considerar dislipemia a los valores por encima del percentil 95 para la edad y sexo de CT, C-LDL y TG, y los valores de C-HDL por debajo del percentil 10¹ (Tabla 3).

El C-no-HDL ha sido identificado actualmente como un significativo predictor de la presencia de arteriosclerosis. Tanto en niños como en adultos, el C-no-HDL parece ser más predictivo de dislipemia persistente y por lo tanto, de arteriosclerosis y eventos CV futuros que CT, C-LDL o C-HDL solos^{7,8}.

Una ventaja del C-no-HDL es que puede ser evaluado sin necesidad de estar en ayunas. El panel de expertos aconseja que se incluya el C-no-HDL en la valoración para identificar situaciones de dislipemia en niños.

Tabla 3. Puntos de corte de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas en niños (mg/dl)

		Aceptable	Limite alto	Elevado
Colesterol Total		<170	170-199	≥200
C-LDL		<110	110-129	≥130
Apolipoproteína B		<90	90-109	≥110
C-no-HDL		<120	120-144	≥145
Triglicéridos	0-9 años	<75	75-99	≥100
	10-19 años	<90	90-129	≥130
		Aceptable	Límite bajo	Disminuido
C-HDL		>45	45-40	<40
Apolipoproteína A		>120	120-115	<115

Criterios del National Cholesterol Education Program en 1992 y asumidos por el Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction In Children and Adolescents National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) en 2011. Los valores plasmáticos de Apo A1 y ApoB son del National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)^{1,7}.

En relación a la medida de otros lípidos: 1) la mayoría de los estudios aunque no todos, indican que medir apolipoproteína B (Apo B) y Apo A₁ en el cribado universal no aporta ventajas adicionales sobre la medición de C-LDL, C-HDL y C-no-HDL; 2) la medición de lipoproteína-a [Lp(a)] es útil en la valoración de niños con ictus isquémicos y hemorrágicos; 3) en descendientes de un progenitor con accidente cardiovascular (ACV) prematuro sin otros factores de riesgo identificables se ha encontrado elevación de Apo B, Apo A₁ y Lp(a), y 4) no se ha demostrado que la medición de las subclases de lipoproteínas y sus tamaños mediante estudios avanzados tenga suficiente utilidad clínica en niños en el momento actual⁷.

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 que sigue vigente (**Tabla 4**).

La evaluación de los lípidos y lipoproteínas en los niños y adolescentes se debe realizar en el ámbito de la Atención Primaria y reservar la consulta al especialista para los casos en que se detecten resultados fuera de los valores de referencia dados para la población infantil⁹.

Recomendaciones previas a la realización de un estudio de lípidos y lipoproteínas:

- Se requiere ayuno de 12 horas, lo cual es imprescindible para la determinación de los niveles de triglicéridos, pero tiene mínimo impacto sobre el resto del perfil lipoproteico. Durante este periodo, el paciente puede beber agua.
- La determinación debe efectuarse unos 2 meses después de superar situaciones como enfermedades infecciosas, metabólicas agudas o cirugía, para intentar conseguir un estado metabólico estable.

- Antes del estudio, el paciente debe mantener su dieta y estilo de vida habitual, y no debe suspender ningún tratamiento indicado previamente.
- Como en cualquier determinación bioquímica, puede existir cierto grado de variabilidad analítica y biológica, que para los triglicéridos es >20% y para CT, C-HDL y C-LDL del 5-10%. En caso de valores lipídicos alterados, se repetirá el estudio analítico 3 o 4 semanas después, para confirmar la alteración analítica y promediar valores.

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

adres o abuelos (antes de los 55 años en varones y antes de los 65 en mujeres) y antecedentes en padre o madre de dislipemia genética. En los antecedentes personales buscaremos información sobre hábitos alimentarios, estilos de vida, toma de fármacos y hábito tabáquico, y se descartarán posibles causas de dislipemia secundaria.

En la exploración física, se anotarán las medidas antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal [IMC]) y estadio puberal. Mediremos la tensión arterial. Se debe realizar una búsqueda cuidadosa del arco corneal y xantomatosos por depósitos de colesterol localizados generalmente en los tendones extensores de

Tabla 4. Factores y condiciones de riesgo para accidentes cardiovasculares

Historia familiar Padres, abuelos, tíos y hermanos con antecedentes de IAM, angina, ictus o intervención coronaria en <55 años en hombres y <65 años en mujeres Padres con CT >240 mg/dl o dislipemia conocida	
Condiciones de riesgo alto Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 y 2 Enfermedad renal crónica, Insuficiencia renal terminal, postrasplante renal Trasplante cardiaco ortotópico Enfermedad de Kawasaki con aneurismas	Factores de riesgo alto Hipertensión que requiere medicación Fumador IMC >p97 Presencia de alguna condición de riesgo alto
Condiciones de riesgo moderado Enfermedad inflamatoria crónica Lupus eritematoso sistémico Artritis crónica juvenil Enfermedad de Kawasaki sin aneurismas Síndrome nefrótico Infección por VIH	Factores de riesgo moderado Hipertensión que no requiere medicación IMC p95-97 HDL <40 mg/dl Presencia de alguna condición de riesgo moderado

CT: colesterol total; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IMC:** índice de masa corporal; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

Criterios del National Cholesterol Education Program en 1992 y asumidos por el Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction In Children and Adolescents National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) en 2011^{3,7}.

los dedos, el tendón de Aquiles y los tendones de la superficie plantar del pie; xantomas tuberosos en codos y rodillas y xantomas eruptivos en glúteos, abdomen y extremidades.

En el estudio analítico, se solicitará:

- Bioquímica que incluya creatinina, glucemia, albúmina y transaminasas y hormonas tiroideas.
- Perfil lipídico: CT, TG y lipoproteínas (C-LDL, C-HDL, C-no-HDL).
- Otras determinaciones según riesgo trombótico: proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, homocisteína, Lp(a).

En caso de sospecha de sospecha de hiperlipemia monogénica, se solicitaría el estudio genético correspondiente, como en hipercolesterolemia familiar en pacientes con C-LDL >160 mg/dl y antecedente familiar positivo de ECV precoz.

4. INDICACIONES DE ESTUDIO

La identificación oportuna de niños con dislipemia es importante de cara a considerar intervenciones precoces para prevenir o posponer el desarrollo de arterioesclerosis^{10,11}.

El cribado y tratamiento de los desórdenes del colesterol en niños y adolescentes han sido recomendados durante décadas por la Asociación Americana de Pediatría (AAP) y por el Panel de Expertos de la National Heart Lung Blood Institute^{7,12}.

Ambos recomendaban el cribado de lípidos en niños para dislipemias si hay historia familiar

de ACV prematuro o de niveles altos de colesterol para detectar hipercolesterolemia familiar, lo cual ocurre aproximadamente en 1:250 individuos, o si el niño o adolescente tiene alguna condición de alto riesgo tales como hipertensión arterial (HTA), DM u obesidad. El Panel de Expertos recomendó en 2011 el cribado universal de todos los individuos en dos periodos de edad, entre 9-11 años y entre 17-20 años, basándose en que la historia familiar no es un indicador fiable de predicción de riesgo. Estas recomendaciones se incorporaron posteriormente al programa de la AAP Bright Futures para la supervisión del niño sano a principios de 2014 y se mantiene en las recomendaciones publicadas en 2016^{7,13}.

La publicación de estas recomendaciones produjo una gran controversia en la comunidad científica.

4.1. ¿Cuáles son los argumentos a favor de un screening universal?

Primero, la efectividad de las actuales recomendaciones basadas en la historia familiar de ACV prematuro o hipercolesterolemia es baja para detectar un sustancial número de niños con niveles altos de lípidos (el 17-90% de niños con valores elevados de LDL-C no tenían historia familiar de ACV o Ictus). Muchos niños con desórdenes genéticos también se perderían por un *screening* selectivo, sobre todo si sus padres son jóvenes, sin ACV o no saben sus niveles de lípidos.

Principalmente, se identificarán los niños que son heterocigotos para la HF (heFH). La prevalencia en la población es aproximadamente 1:500, bastante mayor que otras enfermedades genéticas que son valoradas en programas de cribado universal.

Mediante la identificación de niños con niveles de CT >200, los pediatras identificarán muchos padres en riesgo que nunca antes se habían hecho un control de lípidos y derivarlos para su evaluación posterior. El 25% de mujeres y el 50% de hombres no tratados con heFH sufrirán un evento CV alrededor de los 50 años^{14,15}.

Hay varias críticas a la estrategia de cribado universal. En primer lugar, las guías no definen adecuadamente la ratio riesgo/beneficio, particularmente respecto a la dislipemia moderada¹⁶.

Una dislipemia leve o moderada puede no persistir en el adulto y sería innecesario hacer un tratamiento con los efectos adversos que podría acarrear. En segundo lugar, se argumenta que el cribado podría producir ansiedad en pacientes y familiares debido a las múltiples muestras de sangre, el etiquetarlos de pacientes con enfermedad crónica, el estrés de un determinado estilo de vida y modificaciones de su conducta y la posible contribución a desórdenes de alimentación^{17,18}.

Por último, hay consideraciones respecto al coste financiero, que incluyen los análisis repetidos de lípidos, visitas médicas e intervenciones de estilo de vida, alimentación y medicación^{19,20}.

En cualquier caso, actualmente los niños suelen ser más sedentarios, consumen más comidas y bebidas hipercalóricas y bajas en nutrientes, y son menos activos físicamente. Todo esto conduce a una cascada de eventos que conducen a obesidad, hipertensión, dislipemia, insulinoresistencia, riesgo de diabetes y arterioesclerosis prematura. Además, pocos padres y sus hijos son completamente conscientes de la historia de salud de su familia. Debido a que la arterioesclerosis comienza tempranamente en

una vida con múltiples factores de riesgo, parece prudente iniciar un cribado para todos los niños con intervenciones dirigidas.

Aunque no investigado formalmente, la valoración de los resultados del análisis de lípidos con los padres y la familia puede aportar un beneficio motivacional. Los padres suelen recibir esta información de una forma positiva y suelen marcarse junto al médico unos objetivos de mejoría.

Estos momentos pueden ser fácilmente usados para enseñarles y discutir el papel de la actividad física, elección de la comida y tamaño de porciones para mejorar los valores de lípidos, IMC, presión sanguínea y salud en general.

En la **Tabla 5** se resumen las recomendaciones actuales para realizar el *screening* lipídico.

5. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El objetivo terapéutico de las hipercolesterolemias lo marcan los valores de C-LDL junto con los antecedentes familiares y la presencia de factores de riesgo ECV (**Tabla 4**). En niños el nivel deseable de C-LDL estará por debajo de 130 mg/dl, debiendo bajar a 110 mg/dl en los pacientes con HF y DM²¹.

El objetivo terapéutico de las hipertrigliceridemias depende de su asociación a hipercolesterolemia. Lo ideal es mantener niveles de TG por debajo de 150 mg/dl y deseable por debajo de 200 mg/dl. En el caso de hipercolesterolemia con cifras de TG entre 200 y 500 mg/dl, tendrá prioridad lograr los objetivos de C-LDL, pero si los niveles de TG están por encima de 500 mg/dl el descenso de los TG adquiere un papel primario por el alto riesgo de pancreatitis²¹.

El diagnóstico de sospecha y el tratamiento dietético deben iniciarse en Atención Primaria. Debe remitirse a consulta especializada en los siguientes casos⁷:

- Detección en el perfil lipídico inicial C-LDL >250 mg/dl o TG >500 mg/dl.
- C-LDL entre 160-250 mg/dl o TG 150-500 mg/dl con antecedentes familiares positivos de hiperlipemia.
- C-LDL >160 mg/dl con antecedentes familiares positivos de ECV precoz o factores de riesgo vascular.

- Fracaso de las medidas de modificaciones en los estilos de vida.

6. MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA

6.1. Bases generales del tratamiento

El tratamiento de la hiperlipemia siempre comenzará con medidas de modificación del estilo de vida durante 6-12 meses. La intervención debe ser progresiva y ajustada al nivel sociocultural y económico del paciente y su familia

Las modificaciones en el estilo de vida comprenden tanto modificaciones dietéticas (redu-

Tabla 5. Recomendaciones de *screening* lipídico⁷

<p>0-2 años: no recomendado <i>screening</i> lipídico</p>	<p>12-16 años: no hacer <i>screening</i> de rutina</p>
<p>2-8 años: no hacer <i>screening</i> de rutina Medir perfil lipídico en ayunas 2 veces si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia familiar de riesgo • Niños con diabetes, hipertensión, IMC \geqp95 o fumador • Niños con condiciones médicas de moderado o alto riesgo (Tabla 4) 	<p>Medir perfil lipídico en ayunas 2 veces si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia familiar de riesgo • Pacientes con diabetes, hipertensión, IMC \geqp85 o fumador • Pacientes con condiciones médicas de moderado o alto riesgo (Tabla 4)
<p>9-11 años: primer <i>screening</i> universal Perfil lipídico sin ayunas: calcular C-no-HDL</p> <ul style="list-style-type: none"> • C-no-HDL \geq145 mg/dl, C-HDL <40 mg/dl <p>Perfil lipídico en ayunas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C-LDL \geq130 mg/dl, C-no-HDL \geq145 mg/dl, C-HDL <40 mg/dl • TG \geq100 mg/dl si < 10 años y \geq130 mg/dl si \geq10 años <p>Repetir perfil lipídico y promediar</p>	<p>17-21: años segundo <i>screening</i> universal 17-19 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perfil lipídico sin ayunas: calcular C-no-HDL <ul style="list-style-type: none"> – C-no-HDL \geq145 mg/dl, C-HDL <40 mg/dl • Perfil lipídico en ayunas: <ul style="list-style-type: none"> – C-LDL \geq130 mg/dl, C-no-HDL \geq145 mg/dl, C-HDL <40 mg/dl – TG \geq130 mg/dl <p>20-21 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perfil lipídico sin ayunas: calcular C-no-HDL <ul style="list-style-type: none"> – C-no-HDL \geq190 mg/dl, C-HDL <40 mg/dl • Perfil lipídico en ayunas: <ul style="list-style-type: none"> – C-LDL \geq160 mg/dl, C-no-HDL \geq190 mg/dl, C-HDL <40 mg/dl – TG \geq150 mg/dl <p>Repetir el perfil lipídico y promediar</p>
<p>Intervalo entre mediciones: entre 2 semanas y 3 meses</p>	

C-HDL: colesterol HDL; **C-LDL:** colesterol-LDL; **C-no-HDL:** colesterol total - C-HDL; **IMC:** índice de masa corporal.

cir la ingesta de lípidos y ajustar el aporte calórico), como medidas higiénicas (fomentar actividad física, evitar el sedentarismo y eliminar el hábito tabáquico).

Debemos incentivar la lactancia materna de forma exclusiva hasta los 6 meses y mantenerla junto con la alimentación complementaria durante el primer año de vida. El tratamiento dietético puede iniciarse a partir de los 2 años de edad, habiendo evidencias suficientes sobre su eficacia y su seguridad. El aporte calórico de la dieta buscará como objetivo lograr y mantener un IMC \leq P85 para la edad y el sexo. Se debe reducir el aporte total de lípidos con un perfil más rico en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados y más bajo en ácidos grasos saturados, ácidos grasos tipo trans y colesterol. Además, debe reducirse los azúcares de absorción rápida y aumentar los de absorción lenta, estimular el aporte de fibra y el diseño de un horario equilibrado de comidas. Los consejos prácticos se resumen en la **Tabla 6**.

6.2. Recomendaciones específicas para cada tipo de dislipemia

En las hipercolesterolemias se recomienda aplicar la dieta de restricción CHLD-1, con un aporte de grasa total 20-30% de calorías totales diarias con un perfil de grasas saturadas del 8-10%, poliinsaturadas del 10% y monoinsaturadas del 10%, grasas trans del 0% y colesterol por debajo de 300 mg/día. Un nivel más restrictivo, CHLD-2, donde se reduce a 7% grasas saturadas y colesterol menos de 200 mg/día, se reserva a niños con niveles iniciales altos de C-LDL ($>$ 250) o que fracase el primer nivel⁷. Es deseable la participación de un nutricionista en el diseño de la dieta. La dieta reduce entre un 10 y un 15% los niveles de colesterol, si bien algunos autores indican que a partir del tercer año de seguimiento no hay diferencias en el resultado entre la dieta tipo 1 y tipo 2²¹.

En las hipertrigliceridemias el principal objetivo dietético es la normalización del peso, logrando

Tabla 6. Recomendaciones prácticas para modificar el estilo de vida

Las carnes aconsejadas serán aves, caza y clara de huevo Consumir pescado dos a tres veces en semana, y al menos una vez en semana pescado azul (atún, salmón, abadejo, siluro)	Reducir carnes rojas y yema de huevo a una vez a la semana
Consumir las carnes y pescados hervidos, cocidos o a la plancha Las carnes deben desgrasarse y consumirse sin piel	Evitar consumo de alimentos fritos
Consumo moderado de lácteos, y preferiblemente desnatados a partir de los 2 años de edad	Evitar quesos y nata
Usar aceites vegetales, preferiblemente aceite de oliva	Evitar aceites de palma y coco, margarina, mantequilla, manteca y alimentos precocinados
Consumo diario en varias comidas de frutas frescas, verduras, pan y cereales integrales Consumo de legumbres varias veces a la semana	Consumo excepcional de zumo de frutas, bebidas azucaradas, repostería industrial y aperitivos
Incentivar la actividad física moderada diaria durante 60 minutos	Reducir el consumo de sal Reducir las actividades sedentarias como videojuegos o televisión a no más de dos horas al día Evitar el humo del tabaco

descensos hasta del 50% del nivel de triglicéridos. En los casos de hipertrigliceridemia grave se reducirá al 10-15% el aporte de grasas del total de la ingesta calórica, asegurando el aporte de ácidos grasos poliinsaturados esenciales (al menos 1% de las calorías totales) y aumentando el aporte de omega-3. También debe evitarse la fructosa e hidratos de carbono refinados y puede necesitarse completar el aporte calórico con ácidos grasos de cadena media.

6.3. Dislipemias y alimentos funcionales

Son alimentos cuyo consumo en cantidades normales otorgan alguna ventaja a la salud de los individuos. Su función sería **como adyuvantes** de las medidas dietéticas y farmacológicas habituales, pero faltan estudios clínicos relevantes y a largo plazo.

Los ácidos grasos omega-3 a dosis altas (3-4 g/día), como inhibidores de la síntesis hepática de TG, se han propuesto para tratar hipertrigliceridemias refractarias al tratamiento habitual, pudiendo reducir los TG hasta 45%, aunque incrementa los niveles de C-LDL²¹.

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

Los estanoles son esteroides vegetales que interfieren en la absorción intestinal del colesterol de la dieta cuando se dan junto a las comidas. Reducen entre el 8 y el 10% de las C-LDL y CT a dosis 20 g/día, pero interfieren en la absorción de vitaminas liposolubles y ácido fólico. Se puede emplear desde los 6 años a dosis de 2 g/día en la comida principal²¹.

La levadura roja de arroz posee monacolina k, una sustancia con un mecanismo semejante a las estatinas que puede reducir un 20% los niveles de colesterol con una dosis diaria de 2,5 a 10 mg de monacolina²¹.

7. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

7.1. Indicaciones

Se planteará el tratamiento farmacológico en las siguientes situaciones⁵:

- Elevación de C-LDL tras fracaso de modificaciones dietéticas durante 6 meses.
 - C-LDL ≥ 190 .
 - C-LDL ≥ 160 con AF positivos o un factor/condición de riesgo alto o dos o más de riesgo moderado.
 - C-LDL ≥ 130 con AF positivos o dos factores/condiciones de riesgo alto o un factor de riesgo alto y dos de riesgo moderado.
- Elevación TG ≥ 500 (por riesgo alto de pancreatitis).

7.2. Medicaciones empleadas

Las estatinas son el fármaco de primera elección tanto para todas las hipercolesterolemias como las hipertrigliceridemias moderadas, por su acción central al inhibir competitivamente la enzima limitante de la síntesis del colesterol endógeno (OH-metilglutaril CoA reductasa) lo que disminuye el colesterol endógeno y aumenta la expresión de receptores de LDL en los hepatocitos. Reduce los niveles de C-LDL hasta un 40%

(efecto dosis-dependiente), los TG hasta un 30% y elevando hasta un 10% los de C-HDL^{22,23}.

El uso de estatinas estaba restringido en niños, pues se les presumían riesgos colaterales como alteraciones en el crecimiento, el desarrollo sexual y el desarrollo psico intelectual²⁴. Sin embargo, la necesidad de tratamientos más eficaces, los efectos secundarios de las resinas y los estudios sobre seguridad y eficacia de las estatinas, han modificado esta restricción, aunque con limitaciones. La terapia con estatinas se realizará de forma deseable a partir de los 8-10 años, en niños con Tanner >2 o en niñas tras la menarquía, salvo en los casos de hipercolesterolemia familiar homocigota en que serán empleadas desde el primer momento del diagnóstico^{21,22}.

Se inicia con un cuarto de la dosis total final por la noche y se progresa semanalmente hasta la dosis objetivo repartida en dos tomas. Está aprobado su uso a partir de los ocho años a diez años para la pravastatina, la rosuvastatina, la lovastatina, la atorvastatina, la simvastatina y la fluvastatina, con dosis entre 10 mg a 40 mg/día.

Su toxicidad es principalmente hepática (hipertransaminasemia que excepcionalmente progresa a insuficiencia hepática), y muscular (mialgias, elevación de creatinofosfocinasa [CPK] y excepcionalmente rabdomiólisis). En menor frecuencia pueden producir riesgo aumentado de disglucemia y desarrollo de DM tipo 2 (especialmente en ancianos y obesos), neuropatía periférica y teratogenia en embarazadas²². Dicha toxicidad aumenta al interactuar con otros fármacos que usan la vía citocromo p450 como fibratos, ciclosporina, macrólidos y antifúngicos azoles, aunque la pravastatina y la rosuvastatina no son metabo-

lizadas por esta ruta. En caso de elevación del triple de las transaminasas o de diez veces de la CPK deben suspenderse y reiniciar en 15 días la toma con dosis crecientes y controles en 2 a 4 semanas buscando la mínima dosis eficaz no tóxica.

La ezetimiba basa su acción en inhibir la absorción del colesterol a nivel intestinal y secundariamente aumenta la expresión de receptores LDL. Esta aprobada en niños mayores de 10 años. Se pauta en una sola dosis de 10 mg/día. Reduce los niveles de C-LDL un 15-20% por sí sola²¹. Puede provocar diarrea, hipertransaminasemia y elevación de CPK. Se usa como coadyuvante del tratamiento con estatinas, para reducir las dosis de estas o incrementar su eficacia, pero también puede usarse en monoterapia.

Los fibratos inhiben la síntesis hepática de TG a través de los receptores nucleares llamados PPAR. Se emplean para el tratamiento específico de los casos de hipertrigliceridemias con TAG >500 mg/dl, que no responden a terapia dietética. Reduce los niveles de TG de 30-40%, eleva los de C-HDL un 20% y tiene escaso efecto en C-LDL. Pueden provocar dispepsia, anemia y miopatía, especialmente combinados con estatinas, y deben evitarse en la insuficiencia renal. Se usan gemfibrozilo 900-1200 mg/día y fenofibrato 150-200 mg/día²¹.

Otros hipolipemiantes ha sido reducido su uso por sus efectos secundarios y eficacia limitada, como las resinas para manejo de la hipercolesterolemia y la niacina para la hipertrigliceridemia.

Cuando hay falta de respuesta al uso de un fármaco, son admitidas todo tipo de combinaciones. Las más empleadas son ezetimiba con

las estatinas y el fenofibrato con la pravastatina. La combinación de los fibratos con las estatinas potencia la toxicidad muscular y hepática, siendo especialmente peligroso combinar el gemfibrozilo con las estatinas.

La plasmaféresis queda reservada para los casos de hipercolesterolemia familiar en sus formas homocigota y heterocigota con daño cardiovascular e hipertrigliceridemia familiar

resistentes a las terapias dietéticas y farmacológicas.

Para el manejo de la hipercolesterolemia en adultos han surgido los anticuerpos monoclonales inhibidores de la PCSK9, proteína que fisiológicamente reduce la expresión de los receptores hepáticos de LDL. Estos fármacos son útiles en casos de hipercolesterolemia familiar refractarios o con contraindicaciones

Tabla 7. Actuación ante la elevación de colesterol-LDL y triglicéridos

Elevación del colesterol-LDL	Elevación de los triglicéridos
130-250 mg/dl	100-500 mg/dl en <10 años 130-500 mg/dl entre 10-19 años
Excluir hiperlipemias secundarias Evaluar otros factores de riesgo Inicia dieta 2 durante 6-12 meses	Dieta 1 → dieta 2 TG Modificar estilo de vida Perfil lipídico en ayunas
C-LDL ≥190 mg/dl Cambios del estilo de vida × 6 m Valorar estatinas	TG ≥500 mg/dl Ácidos grasos omega-3 Valorar fibratos/otras medicaciones
C-LDL ≥160-189 mg/dl con historia familiar o con un factor/condición de alto riesgo o dos de riesgo moderado Cambios del estilo de vida × 6-12 m Valorar estatinas	TG >200-499 mg/dl Ácidos grasos omega-3
C-LDL ≥130-159 mg/dl con historia familiar o dos factores/condiciones de alto riesgo o un factor/condición de alto riesgo y dos de riesgo moderado Cambios del estilo de vida × 6-12 m Valorar estatinas	TG >100-200 (<10 años) o TG >130-200 (>10 años) Dieta 2 TG Aumentar el consumo de pescado Ejercicio físico
C-LDL ≥130-189 mg/dl sin historia familiar ni factores/condiciones de riesgo Cambios del estilo de vida × 6-12 m Continuar dieta 2	TG <100 (<10 años) o TG <130 (>10 años) Dieta 1 Ejercicio físico
Actividad física: ejercicio 60 minutos/día y menos de 2 horas/día de televisión, videoconsolas, ordenador	

C-LDL: colesterol-LDL; **TG:** triglicéridos.

Adaptado del Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction In Children and Adolescents National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) en 2011¹⁷.

para la terapia convencional o la plasmaféresis, pero requieren estudios en población infantil²⁵.

En casos de hipercolesterolemia familiar homocigota, refractaria a todas las medidas indicadas, está indicado el trasplante hepático.

7.3. Controles de la evolución del tratamiento

Las visitas de seguimiento deben realizarse inicialmente cada tres y seis meses, y cuando se alcancen los objetivos se distanciarán hasta un año. Se aconseja evaluación:

- Control de cumplimiento dietético y farmacológico.
- Control antropométrico (peso, talla, IMC, velocidad de crecimiento), Tanner y desarrollo intelectual.
- Perfil lipídico en ayunas que incluya CT, C-HDL, C-LDL, TG.
- Control de otros factores de riesgo vascular (glucemia, presión arterial).
- Controles de toxicidad medicamentosa (GPT, CPK) al principio del tratamiento o con cambios en la dosificación.

En la **Tabla 7** se resume la forma de actuación diagnóstica y terapéutica en las hiperlipemias⁷.

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(3):495-501.
2. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Herderick EE, *et al*. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999;281(8):727-35.
3. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014; 114(2):307-10.
4. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation*. 2001;104:2815-9.
5. Vaneeta B. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidaemia in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3093-102.
6. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet*. 2003;362 (9385):717-31.
7. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescent; National Heart, Lung and Blood Institute. Integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescent: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 (Suppl 5):S213-S256.
8. 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.
9. Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. Comité de Nutrición. Consenso sobre manejo de las dislipidemias en Pediatría. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(2): 177-86.

10. Kelishadi R, Haghdoost AA, Moosazadeh M, Keikha M, Aliramezany M. A systematic review and meta-analysis on screening lipid disorders in the pediatric age group. *J Res Med Sci.* 2015 Dec; 20(12):1191-9.
11. De Ferranti SD, Rodday AM, Parsons SK, Cull WL, O'Connor KG, Daniels SR, *et al.* Cholesterol screening and treatment practices and preferences: a survey of united states pediatricians. *J Pediatr.* 2017 Jun;185:99-105.e2.
12. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics.* 2008; 122:198-208.
13. Benuck I. Rationale for universal lipid screening and treatment in children. *J Clin Lipidol.* 2015 Sep-Oct;9(5 Suppl):S93-S100.
14. Kwiterovich PO Jr. Precognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4200-9.
15. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L, *et al.* Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child.* 2012;97:272-6.
16. De Ferranti SD, Daniels SR, Gillman M, Vernacchio L, Plutzky J, Baker AL. NHLBI integrated guidelines on cardiovascular disease risk reduction: can we clarify the controversy about cholesterol screening and treatment in childhood? *Clin Chem.* 2012; 58:1626-30.
17. Newman TB, Pletcher MJ, Hulley SB. Overly aggressive new guidelines for lipid screening in children: evidence of a broken process. *Pediatrics.* 2012;130:349-52.
18. Newman TB, Pletcher MJ, Hulley SB. Re: Childhood lipid screening: evidence and conflicts. *Pediatrics.* 2013;131:1385-6.
19. Gillman MW, Daniels SR. Is universal pediatric lipid screening justified? *JAMA.* 2012;307:259-60.
20. Psaty BM, Rivara FP. Universal screening and drug treatment of dyslipidemia in children and adolescents. *JAMA.* 2012;18(307):257-8.
21. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), European Atherosclerosis Society (EAS) sobre el Tratamiento de las Dislipemias. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(2):115.1-64.
22. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, *et al.* Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 7;7:CD006401.
23. Lamaida N, Capuano E, Pinto L, Capuano E, Capuano R, Capuano V. The safety of statin in children. *Acta Paediatr.* 2013 Sep;102(9):857-62.
24. Braamskamp MJ, Kusters DM, Wiegman A, Avis HJ, Wijburg FA, Kastelein JJ, *et al.* Gonadal steroids, gonadotropins and DHEAS in young adults with familial hypercholesterolemia who had initiated statin therapy in childhood. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):427-32.
25. Khan AR, Bavishi C, Riaz H, Farid TA, Khan S, Atlas M, *et al.* Increased risk of adverse neurocognitive outcomes with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10:e003153.