

Tratamiento farmacológico de la dislipidemia infantil

LUIS ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA Y PABLO SANJURJO

Departamento de Pediatría. Unidad de Metabolismo. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya. España.
kaldamiz@hcr.u.osakidetza.net; jelorz@hcr.u.osakidetza.net

El reconocimiento de que desde la primera década de la vida se establecen las primeras lesiones ateromatosas, así como de la proyección hacia el adulto tanto de la dislipidemia como de otros factores de riesgo cardiovascular, determina la necesidad de prevenir la enfermedad cardiovascular desde la pediatría¹⁻⁴. Cuando estudiamos los factores que a esta edad influyen en las lesiones vasculares, se comprueba que son las concentraciones elevadas de

colesterol, en especial el unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y el índice de masa corporal (*odds ratio*: 1,42 y 1,25, respectivamente) las variables que predicen dichas lesiones⁵. Se establecen como puntos de corte de la dislipidemia las concentraciones a 2 desviaciones estándar de la población sana, que para los triglicéridos son 150 mg/dl, y para el colesterol total unos 200 mg/dl.

Primer nivel de intervención: tratamiento dietético

En la hiperquilomicronemia

En estas situaciones, el componente graso de la dieta debe ser reducido al 10-15% de las calorías totales. En ocasiones algunos pacientes responden bien a aportes de triglicéridos de mediana cadena, que mejoran la palatabilidad y/o aporte de grasa de la serie $\Omega 3$. Siempre hay que asegurarse de que las necesidades de ácidos grasos esenciales estén cubiertas, para lo cual se comprobará que su ingesta corresponde por lo menos al 1% de las calorías totales con una relación $\Omega 6:\Omega 3$ de 5:15. En todo caso, la

dieta debe tratar de mantener las concentraciones de triglicéridos próximas a los valores saludables.

En las hipercolesterolemias

El objetivo de este tratamiento es conseguir la reducción del cLDL hasta valores razonables de menor riesgo cardiovascular⁶⁻⁹ (tabla 1).

Se recomienda una intervención dietética (nivel 1), con una dieta con contenido en grasa total del 30% del total de calorías. Si a los 6 meses no se ha conseguido el objetivo del tratamiento, se debe pasar al nivel 2, con reducción del aporte de grasa saturada hasta el 7% del total calórico y el colesterol dietético hasta 200 mg/día (tabla 1)¹⁰; esta dieta es poco eficiente por su efecto sobre el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y su escaso cumplimiento por parte de los pacientes.

Puntos clave

- Un tratamiento efectivo de la dislipidemia en el niño es una estrategia esencial en la prevención de la enfermedad cardiovascular del adulto.
- El tratamiento dietético y los hábitos saludables siguen siendo el primer nivel terapéutico de la dislipidemia infantil.
- El tratamiento con estatinas es el de elección en la hipercolesterolemia familiar y mejora la morbimortalidad.
- Los inhibidores de la absorción del colesterol tienen un gran potencial terapéutico en pediatría, pero los ensayos clínicos de eficiencia aún son insuficientes y no mejoran la disfunción endotelial.
- Los alimentos funcionales (ésteres de esteroles y estanol) son una estrategia útil en la dislipidemia infantil. Cuando se asocian al tratamiento con estatinas pueden dar lugar a un aumento de los fitoesteroles en plasma.

Alimentos funcionales

Serían los ésteres de esteroles y de estanoles de origen vegetal, los que dan lugar a una insolubilidad del colesterol y, por lo tanto, a una disminución de su absorción y a un incremento de la expresión de los receptores de las LDL. Una ingesta de 2 g diarios suele dar lugar a una disminución de un 10% en las concentraciones de cLDL¹¹. La ingesta de grasa $\omega 3$, asimismo, ha demostrado tener efectos beneficiosos.

Situaciones especiales

En la abetalipoproteinemia y la hipobetalipoproteinemia familiar homocigota se debe disminuir la ingesta de grasa a unos 5-20 g/día, con un aporte de ácidos grasos esenciales suficiente (el 1% de las calorías totales). La utilización de triglicéridos de mediana cadena puede ser beneficiosa, y la dieta se completará con un aporte de vitaminas D, A (20-400 UI/kg), K (5-10 mg/día) y E (150-200 mg/kg/día). En la enfermedad de Tangier es aconsejable una dieta baja en grasas.



Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico debe plantearse en los niños y adolescentes afectados de hiperlipemia en los que, tras un mínimo de 6 meses de tratamiento dietético, sigue habiendo concentraciones patológicas de cLDL (tabla 2). No se conoce la edad idónea para iniciar un tratamiento farmacológico, aunque se recomienda, en general, después de los 10 años. En las formas muy graves está indicado comenzar desde edades más tempranas¹².

Elección del fármaco

Modo de actuación: disminución del cLDL colesterol

Resinas quelantes de ácidos biliares: colestiramina y colestipol. Son los fármacos de los que se dispone de mayor experiencia en la edad pediátrica^{13,14}. Actúan mediante conjugación con los ácidos biliares en el intestino delgado, con lo que se interrumpe la circulación enterohepática y se aumenta la excreción fecal de ácidos biliares y colesterol hasta 15 veces, dependien-

Tabla 1. Clasificación de las concentraciones de colesterol total (CT) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en niños

Categoría	CT (mg/dl)	cLDL (mg/dl)	Actitud
Aceptable	< 170	< 110	Consejos sobre vida saludable
Límite	170-190	110-129	Iniciar dieta limitada en grasa
Alto	≥ 200	≥ 130	Dieta limitada en grasa y valoración terapéutica

Características de las dietas en la dislipidemia infantil

	Lípidos totales ^a	Grasa saturada ^a	Grasa poliinsaturada ^a	Colesterol (mg/día)
Nivel 1	20 ≤ 30	< 10	≤ 10	300
Nivel 2	20-30	< 7	≤ 10	200

^aPorcentaje sobre el total calórico.



do de la dosis administrada. Descienden el colesterol total y el cLDL, y pueden aumentar los triglicéridos. El efecto depende de la dosis administrada y de la concentración pretratamiento¹⁵ (tabla 3).

Las resinas tienen varios efectos secundarios que habitualmente no son graves: *a)* provocan trastornos digestivos, como náuseas y estreñimiento; *b)* facilitan la malabsorción de vitaminas liposolubles y ácido fólico; *c)* producen un aumento de los triglicéridos, y *d)* pueden unirse en el intestino a otros fármacos e inhibir su absorción. Además tienen mal sabor, lo que, unido a las altas dosis que habitualmente hay que utilizar, facilita el abandono del tratamiento por parte del paciente, motivo por el cual resultan poco eficientes.

Inhibidores de la absorción del colesterol: ezetimibe (tabla 3). Su mecanismo de acción es por inhibición de la absorción del colesterol de la dieta y de los ácidos biliares en el borde intestinal. Están indicados en edades superiores a 10 años y reducen el cLDL por mayor expresión hepática de los receptores de las LDL. No producen efectos secundarios relevantes, y el descenso de los valores de colesterol no se asocia a una mejoría de la disfunción endotelial.

Actualmente existen pocos ensayos clínicos en la edad pediátrica que demuestren su eficacia¹⁶. Su empleo asociado a las estatinas potencia el efecto de éstas.

Inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA-reductasa: estatinas. En un reciente metaanálisis se ha demostrado que este grupo de fármacos es el más ade-

cuado para prevenir la enfermedad cardiovascular¹⁷. Estos efectos beneficiosos se extienden a la edad pediátrica¹⁸. Se dispone en la actualidad de diferentes principios activos: lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, y atorvastatina (estos 2 últimos son de síntesis) y, aunque a fecha de hoy

Tabla 2. Recomendaciones de inicio del tratamiento farmacológico

Situación	cLDL (mg/dl)	Objetivo de cLDL (mg/dl)
Tratamiento dietético		
Sin EC y < 2 factores de riesgo	≥ 160	< 160
Sin EC y ≥ 2 factores de riesgo	≥ 130	< 130
Con EC	≥ 100	< 100
Tratamiento farmacológico		
Sin EC y < 2 factores de riesgo	≥ 190	< 160
Sin EC y ≥ 2 factores de riesgo	≥ 160	< 130
Con EC	≥ 130	< 100

cLDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad; EC: enfermedad coronaria.

Se consideran factores de riesgo: edad (en varones, ≥ 45 años, y en mujeres, ≥ 55 años), tabaquismo, hipertensión arterial (≥ 140/90 mmHg o empleo de medicación antihipertensiva), diabetes mellitus, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) ≤ 35 mg/dl y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana (antes de los 55 años de edad en familiares masculinos de primer grado o antes de los 65 años en familiares femeninos de primer grado). Si la concentración de cHDL ≥ 60 mg/dl, se resta un factor de riesgo.

no está comercializada, los resultados de la rosuvastatina parecen prometedores. Estos fármacos tienen gran similitud estructural con la enzima HMG-CoA reductasa. La inhibición de la HMG-CoA por los fármacos citados es competitiva, reversible y con una afinidad 10.000 veces mayor que la de la enzima por su sustrato natural. El mecanismo de acción celular se produce mediante la inhibición de la síntesis del coleste-

rol, aunque sus efectos beneficiosos son también debidos a su actividad antiinflamatoria.

Son fármacos bien tolerados. Como efectos secundarios a largo plazo puede aparecer un aumento de las transaminasas (en un 2% de los casos) que es proporcional a la dosis. En uno de cada 500-1.000 de los pacientes se presenta miopatía, con aumento de la creatinfosfocinasa.

La farmacodinámica en la edad pediátrica es semejante a la del adulto y, por lo tanto, su dosificación es superponible. Las dosis recomendadas y el grado de efecto esperado quedan reflejados en la tabla 3¹⁹.

Tabla 3. Fármacos hipolipemiantes en pediatría

Principio activo	Dosis	Disminución usual del cLDL (%)
Estatinas		
Atorvastatina	10-40 (80 ^a) mg/día	40-45
Lovastatina	20-80 mg/día	21-36
Pravastatina	10-40 (80 ^b) mg/día	23-33
Sinvastatina	10-40 mg/día	17-41
Rosuvastatina	10-40 mg/día	
Inhibidores de la absorción		
Ezetimibe	10 mg/día	18
Fibratos		
Bezafibrato	400-600 mg/día	18-28
Fenofibrato	100-300 mg/día	22
Gemfibrozilo	600-1.200 mg/día	18
Resinas		
Resincolestaramina	4-20 g/día	12
Colestipol	0,5-3 g/día	8

cLDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad.

^aDosis alcanzada durante la edad pediátrica en la forma homocigota de la hipercolesterolemia familiar monogénica; ^ba la dosis de 80 mg/día no existe ensayo clínico en la época infantil.

Modo de actuación: disminución de los triglicéridos

Fibratos. Son derivados del ácido clorofenoxiisobutírico y su mecanismo de acción es a través de los receptores nucleares conocidos como activador-proliferador de peroxisomas. Dan lugar a un aumento del catabolismo de las partículas ricas en triglicéridos y a una disminución plasmática de las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad y triglicéridos. En situaciones de hipertrigliceridemia la utilización de fibratos está especialmente indicada, permite una disminución de los valores de triglicéridos y un aumento del cHDL, y muestra escaso efecto en la disminución del cLDL. Las concentraciones de LDL pequeñas y densas (patrón B) descienden, transformándose en partículas más grandes (patrón A) que son menos aterogénicas.

Tienen diversos efectos secundarios, como son: intolerancia digestiva, potenciación del efecto de los anticoagulantes orales, elevación de la creatinfosfocinasa y, aunque raras veces, mialgias y miopatía. No están indicados en la insuficiencia renal debido a que su eliminación es por esa vía.

Los fibratos se han utilizado en las hipertrigliceridemias III, IV o V²⁰⁻²². (tabla 3).

Recomendaciones farmacológicas según la entidad clínica

En la tabla 4 quedan reflejadas las intervenciones según la alteración lipídica.

Tabla 4. Guías para reducción del riesgo cardiovascular en niños y adolescentes

Objetivo	Recomendaciones
cLDL < 160 mg/dl (mejor < 130 mg/dl), y para pacientes con diabetes, cLDL < 100 mg/dl	Indicación dietética y vida saludable con normalización del peso Si persiste elevado: descartar dislipidemia secundaria Si persiste en valores farmacológicos: indicar estatinas y/o inhibidores del colesterol o resinas, según texto En la FH homocigota se debe plantear la necesidad de emplear la plasmaféresis
Triglicéridos < 150 mg/dl cHDL > 35 mg/dl	Valorar la posibilidad de síndrome metabólico Realizar indicación dietética Evaluar dislipidemia secundaria (diabetes, hipotiroidismo, afectación renal) Sólo se suele recomendar tratamiento en caso de triglicéridos > 400 mg/dl, mediante fibratos

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; FH: hipercolesterolemia. Adaptada de Kavey et al⁸.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Epidemiología
- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. Freedman DS, Shear CL, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins in children over an 8-year period: the Bogalusa heart study. *Prev Med.* 1985;103:687-91.
2. Lauer RM, Clarke WR. Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia. The Muscatine study. *JAMA.* 1990;264:3034-8.
3. Sveger T, Flodmark C-E, Nordborg K, Nilsson-Ehle P, Borgfors N. Hereditary dyslipidaemias and combined risk factors in children with a family history of premature coronary artery disease. *Arch Dis Child.* 2000;82:292-6.
4. Liu CS, Lin CC, Shih HC, Li TC. The advisability of implementing cholesterol screening in school-age children and adolescents with a family history of cardiovascular disease and hyperlipidaemia. *Fam Prac.* 1999;16:501-5.
5. ●● Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA.* 2003;290:2271-6.
6. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 1992;89 Suppl:561-4.
7. Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics: cholesterol in childhood. *Pediatrics.* 1998;101:141-7.
8. ●● Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K; American Heart Association. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *J Pediatr.* 2003;142:368-72.
9. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
10. Newman TB, Hulley SB. Reducing dietary intake of fat and cholesterol in children. *JAMA.* 1995;274:1424-5.
11. Becker M, Staab D, Von Bergmann K. Treatment of severe familial hypercholesterolemia in childhood with sitosterol and sitostanol. *J Pediatr.* 1993;122:292-6.
12. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15:413-22.
13. Tonstad S, Knudtzon J, Siversten 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.
14. Glueck CJ, Mellier MJ, Dine M, Perry T, Laskarzewski P. Safety and efficacy of long-term diet and diet plus bile acid-binding resin cholesterol lowering therapy in 73 children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Pediatrics.* 1986;78:338-48.
15. McCrindle BW, O'Neill MB, Cullen-Dean G, Helden E. Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: a randomized, crossover trial. *J Pediatr.* 1997;130:266-73.
16. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation.* 2002;106:1943-8.
17. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GM. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol lowering interventions. *Arterioscl Thromb Vas Biol.* 1999;19:187-95.
18. Wiegman A, Hutten BA, De Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:331-7.
19. ●● Rodenburg J, Vissers M, Wiegman A, Trip JM, Bakker H, Kastelein JJ. Familial hypercholesterolemia in children. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15:405-11.
20. Steinmetz J, Morin C, Panek E, Siest G, Dronin P. Biological variations in hyperlipidemic children and adolescents with fenofibrate. *Clin Chem Acta.* 1981;112:43-6.
21. Chicaud P, Demange J, Drouin P, Debry G. Action du fenofibrate chez des enfants hypercholestérolémiques: Recul de 18 mois. *Presse Méd.* 1984;13:417-9.
22. Weeler KAH, West RJ, LLoyd JK, Barley J. Double blind trial of bezafibrate in familial hypercholesterolemia. *Arch Dis Child.* 1985;60:34-7.

Bibliografía recomendada

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.* 2003;106:143-60.

Puesta al día de los factores de riesgo cardiovascular en el niño, con modos de reconocimiento e intervención.

Sniderman AD. Applying apoB to the diagnosis and therapy of the atherogenic dyslipoproteinemias: a clinical diagnostic algorithm. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15:433-8.

Excelente revisión del diagnóstico diferencial de las dislipidemias primarias y secundarias con sencillas pruebas de laboratorio.

Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA.* 2002;288:2569-78.

Metaanálisis sobre los diferentes principios inmediatos de la dieta y su influencia en la prevención cardiovascular.

Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, Van Horn LL, Kwiterovich PO Jr, Simons-Morton DG, et al. DISC Collaborative Research Group. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics.* 2001;107:256-64.

Los autores demuestran que los consejos dietéticos aportados en niños afectados de hipercolesterolemia son eficientes.