

# Protocolo de Dislipemias

**MT. Muñoz Calvo**

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma. Madrid.

**Fecha de recepción:** 30 de enero 2014

**Fecha de publicación:** 27 de febrero 2014

Adolescere 2014; II (1): 35-44

## Concepto

Se considera dislipemia los valores por encima del percentil 95 para la edad y sexo de CT (colesterol total), C- LDL (lipoproteínas de baja densidad), triglicéridos (TG) y los valores de C-HDL (lipoproteínas de alta densidad) por debajo del percentil 10. El NCEP (*National Cholesterol Education Program*) pediátrico propone unos valores deseables, en el límite y de riesgo (tabla 1).

## Cribado en la infancia y la adolescencia

En España y en otros países europeos el cribado en los niños se suele hacer como parte del cribado en cascada familiar cuando se conoce el diagnóstico en la familia. El cribado selectivo debe realizarse a la población infanto-juvenil de riesgo entre los 2 y los 8 años, y entre los 12 y los 16 años. Se considera población de riesgo si existe historia familiar positiva o factores de riesgo en el niño:

**Historia Familiar:**

- ECV prematura en padres, abuelos o tíos (varones < 55 años o mujeres < 65 años).
- Padres con dislipemia conocida o CT mayor o igual a 240 mg/dl.

**Factores de alto riesgo:**

- Hipertensión arterial que requiere tratamiento farmacológico (TA>P 99+5mmHg)
- Hábito tabáquico
- IMC  $\geq$  percentil 97
- Presencia de *condiciones de alto riesgo*: diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, trasplante de órganos, enfermedad de Kawasaki con aneurismas.

**Factores de riesgo moderado:**

- Hipertensión arterial que no requiere tratamiento farmacológico
- IMC  $\geq$  percentil 95 y  $<$  percentil 97.
- C-HDL  $<$  40 mg/dl
- Presencia de *condiciones de riesgo moderado*: enfermedad de Kawasaki con aneurismas en regresión, enfermedad inflamatoria crónica (lupus eritematoso, artritis idiopática juvenil), VIH y síndrome nefrótico.

## Diagnóstico

El estudio analítico debe efectuarse en las siguientes condiciones: 1) ayuno de 12 horas; 2) sin modificaciones de la dieta habitual; 3) libre de enfermedad desde varias semanas antes; 4) teniendo en cuenta la toma de ciertos fármacos que pueden modificar los lípidos. En caso de valores lipídicos alterados, se repetirá el estudio analítico tres o cuatro semanas después para confirmar la alteración de la analítica.

- ▶ Se deberá realizar una historia familiar (antecedentes de ECV prematura en padres o abuelos, antecedentes en padre o madre con hiperlipidemia genética). Asimismo, conocer los antecedentes personales: hábitos alimentarios, estilos de vida, toma de fármacos, hábito tabáquico y se descartaran posibles causas de dislipemia secundaria.
- ▶ En la exploración física se anotarán las medidas antropométricas: peso, talla, IMC y estadio puberal, además de la toma de la tensión arterial.
- ▶ En el estudio analítico se solicitará:
  - Hemograma, Bioquímica (perfil hepático y renal), y hormonas tiroideas.
  - Perfil lipídico en ayunas: CT, TG y lipoproteínas (LDL, HDL y VLDL)
  - Según sospecha etiológica: Apolipoproteína A, B, y Lp(a).

Criterios diagnósticos **de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (HFH)**

- Confirmar la transmisión vertical de la hipercolesterolemia y/o ECV prematura en uno de los padres.
- Niveles de C-LDL  $\geq$  190 mg/dl o bien niveles de C-LDL  $\geq$  150 mg/dl, cuando se tiene la confirmación genética de HF en uno de los padres.
- El estudio genético nos permitirá dar una información pronóstica a los pacientes y se realizará mediante:
  - ▶ La demostración de mutaciones en el gen del receptor LDL (LDLR, 19p13.2). En España, se han descrito más de 400 mutaciones en el gen del receptor de LDL asociadas a HF, sin embargo la tasa de detección de una mutación funcional en casos con diagnóstico clínico varía del 20 al 80%, por tanto, un test genético negativo no excluye el diagnóstico, sobre todo, cuando el fenotipo sugiere una HFH.
  - ▶ Otras causas menos frecuentes son las mutaciones en el gen de la ApoB (apoB100; 2p24) y en el gen de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9, 1p34.1-p32).

## Tratamiento de las dislipemias

### Recomendaciones dietéticas

- ▶ El objetivo primordial del tratamiento dietético de las hipercolesterolemias será lograr que los niveles de C-LDL disminuyan, consiguiendo un descenso de un 10 a un 15%, aunque existen grandes variaciones individuales.
- ▶ Las características de esta dieta están expuestas en la tabla 2.
- ▶ Si después de 3 meses no se logran los objetivos terapéuticos con la dieta inicial se introducirán otras modificaciones (Dieta 2) (Figura 1): ingesta total de grasa 25-30% de las calorías diarias, de grasa saturada <7% de las calorías, de grasa monoinsaturada 10% y de colesterol <200 mg al día, orientada a reducir el C-LDL o los TG, siempre bajo la supervisión de un dietista. Las características de esta dieta se exponen en la Figura 1. Si a pesar de su cumplimiento no se alcanzan los objetivos marcados, se deberá considerar el tratamiento farmacológico.

### Suplementos dietéticos

- ▶ El aumento de la ingesta de fibras puede ser útil en la disminución de los niveles de C-LDL, en torno al 5-10%. La dosis adecuada (AAP) se calcula como la edad del niño + 5 g/día, hasta una dosis de 20 g/día a los 15 años de edad.
- ▶ Los estanoles y esteroides de plantas se añaden a las margarinas, zumos de naranja, yogur líquido, barras de cereales y suplementos dietéticos. Son compuestos naturales cuya estructura química es similar al colesterol, actúan disminuyendo la absorción intestinal de colesterol exógeno de origen alimentario así como del colesterol endógeno de origen biliar, demostrándose en adultos una disminución del C-LDL de un 10-20%, con mínimos efectos adversos.
- ▶ Las proteínas de soja disminuyen los niveles de triglicéridos y C-VLDL e incrementan los niveles de C-HDL. Los suplementos de una dieta baja en grasa enriquecida en ácidos grasos omega -3, con altas concentraciones de ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico, han demostrado que incrementan significativamente las LDL grandes (menos aterogénicas) y disminuyen las LDL pequeñas (más aterogénicas). Es bien tolerado, con escasos efectos secundarios (gastrointestinales, hiperglucemia y elevaciones de las enzimas hepáticas).

### Tratamiento farmacológico

#### 1. *Estatinas*

Las estatinas deben ser incluidas entre los potenciales fármacos de primera línea por la experiencia adquirida en los últimos años y por su capacidad de disminuir los niveles de C-LDL en torno a 18-45%, y sin afectación del crecimiento ni del desarrollo puberal.

#### Edad de inicio

No existe un consenso acerca de de que edad comenzar el tratamiento con estatinas. Diferentes Guías recomiendan iniciar tratamiento en niños  $\geq 10$  años (preferiblemente estadio II Tanner o

superior en niños y a partir de la menarquia en niñas), tras 6-12 meses de dieta baja en grasas y colesterol, si:

- o C-LDL  $\geq$  190 mg/dl
- o C-LDL entre 160 mg/dl y 189 mg/dl con historia de ECV prematura en familiares de primer grado, o existe otros FRCV (tabaco, C-HDL bajo, Lp(a) elevada, entre otros)
- En la hipercolesterolemia familiar homocigota el tratamiento debe ser iniciado en el momento del diagnóstico.

La pravastatina está aprobada por la FDA y la EMA en hipercolesterolemia primarias a partir de los 8 años. La dosis recomendada es de 10 a 20 mg/día en niños de 8 a 13 años y de 10 a 40 mg/día desde los 14 a los 18 años. Otras estatinas aprobadas por la FDA son lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina y rosuvastatina.

### Dosificación

- Empezar con la dosis más baja una vez al día, generalmente al acostarse. Medir niveles basales de CPK, ALT y AST.
- La meta es conseguir niveles de LDL  $<$ 130 mg/dL
- Tras 4 semanas de tratamiento, determinar: perfil de lipoproteínas en ayunas, CPK, ALT, AST. Repetir control analítico a las 8 semanas y a los 3 meses.
- Si hay anomalías de laboratorio o aparecen síntomas, suspender temporalmente el fármaco y repetir analítica en 2 semanas. Cuando los valores retornen a la normalidad, el fármaco puede reiniciarse con monitorización estrecha.

### Seguimiento

- Valorar el ritmo de crecimiento y el desarrollo puberal (peso, talla, índice de masa corporal, estadio de Tanner).
- Monitorizar el perfil de lipoproteínas en ayunas, CPK, ALT y AST cada 3-6 meses.
- Insistir al paciente sobre medidas dietéticas e informar sobre otros factores de riesgo tales como sobrepeso, sedentarismo, tabaquismo, entre otros.

### Eficacia y Seguridad

- Se han publicado revisiones sobre su utilización en la infancia, concluyendo que a la vez de seguras, son muy eficaces.
- En cuanto a los efectos adversos, no se han publicado casos de miositis, miopatía o rabdomiolisis. Se han encontrado algunos casos de elevaciones asintomáticas de la CPK y enzimas hepáticas, que han revertido con un descenso de las dosis de la medicación sin necesidad de suspender el tratamiento. Tampoco se han encontrado alteraciones del ritmo de crecimiento, desarrollo puberal ni del metabolismo de las vitaminas.
- Las estatinas están contraindicadas en el embarazo, por lo que debe advertirse a las adolescentes y enviarlas, en caso necesario, a consejo ginecológico.

En las figura 2 está representada el algoritmo terapéutico de las dislipemias, basado en el C-LDL.

## 2. Resinas de intercambio iónico:

- No se absorben y son seguras a largo plazo.
- Se pueden administrar a partir de los 6 años sin historia familiar de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo, si el C-LDL  $\geq$  130mg/dl y  $<$  190 mg/dl, tras 6-12 meses de dieta baja en grasas y colesterol.
- Sin embargo, por su baja palatabilidad y por sus efectos adversos a nivel gastrointestinal como flatulencia y estreñimiento han caído en desuso. Reducen los niveles de C-LDL de un 16% a un 19%.
- La dosis media recomendada es de 0,25-0,35 g/kg/día, con una dosis máxima de 8 g/día para el colestipol y de 10 g para la colesteramina. Se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas, e incrementar progresivamente.

## 3. Ezetimibe

- ▶ Actúa inhibiendo selectivamente la absorción intestinal de colesterol (tanto dietético como de origen biliar) en el borde en cepillo de los enterocitos.
- ▶ Los principales efectos adversos han sido gastrointestinales (diarrea y dolor abdominal) y cefalea. Reducen los niveles de CT y C-LDL, del 23% y 30%, respectivamente, a dosis de 10 mg/día.
- ▶ Su uso está autorizado por la FDA y la EMA, a partir de los 10 años de edad. Sin embargo, no existen datos de seguridad a largo plazo en población pediátrica.

## 4. Otros fármacos

### ▶ Fibratos:

- Reducen los niveles de TG y elevan los niveles de C-HDL. Los principales efectos secundarios son mialgias, debilidad muscular e incremento de CPK, ALT y AST.
- Niveles de TG entre 200 y 499 mg/dl, realizar tratamiento dietético (Figura 1), cambio de estilo de vida y aumento de ingesta de pescado [salmón, caballa, arenque, (rango de 1,5-3 g/100g de pescado)], y valorar tratamiento con suplementos de aceite de pescado (Omacor®, dosis inicial 1 g /día).
- Valorar tratamiento con aceite de pescado o fibratos (Bezafibrato, Gemfibrozilo, Fenofibrato) en niños con hipertrigliceridemia primaria y TG  $\geq$  500mg/dl, tras 6-12 meses de tratamiento dietético (Figura 2) y cambio de estilo de vida. En la figura 3 está representada el algoritmo terapéutico de las hipertrigliceridemias.

## Bibliografía

1. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*. 2011;218:272-80.
2. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5:S213-56.
3. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S1-8.
4. McCrindle BW, Kwiterovich PO, McBride PE, Daniels SR, Kavey RE. Guidelines for lipid screening in children and adolescents: bringing evidence to the debate. *Pediatrics*. 2012;130(2):353-6.
5. Morais A, Lama R, Dalmau S y Comité de Nutrición de la AEP. Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70: 488-496.
6. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992; 89: 525-584.
7. Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE, Kuoppala J, Kovanen PT. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia--trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis*. 2013;226:315-20.

Tabla 1.  
Niveles de lípidos plasmáticos  
en niños y adolescentes  
(Panel de Expertos en Colesterol, NCEP)

Categoría	Niños y adolescentes		
	Aceptable (mg/dl)	Límite (mg/dl)	Alto (mg/dl)
CT	< 170	170-199	≥200
C-LDL	<110	110-129	≥ 130
Apo B	<90	90-109	≥ 110
TG			
0-9 años	<75	75-99	≥ 100
10-19 años	<90	90-129	≥ 130

Categoría	Aceptable (mg/dl)	Límite (mg/dl)	Bajo (mg/dl)
C-HDL	>45	40-45	<40
ApoA-1	>120	115-120	<115

Los valores de lípidos plasmáticos vienen expresados en mg/dl.

Los puntos de corte para los valores límite y altos para CT, C-LDL y ApoB, corresponden al percentil 75-94 y al percentil 95, respectivamente.

El punto de corte para los valores bajos de C-HDL y Apo A-1 corresponde al percentil 10.

CT= colesterol total, C-LDL= lipoproteínas de alta densidad, C-HDL= lipoproteínas de baja densidad, TG= triglicéridos

## Tabla 2. Características de la dieta en el niño con hipercolesterolemia

- Ingesta calórica adecuada para favorecer el crecimiento y desarrollo de los niños y adolescentes.
- Deberá aportar: hidratos de carbono 50-60%, proteínas 10-20% y grasas 30-35% de las calorías totales.
- Contenido en ácidos grasos saturados inferior al 9% de las calorías totales.
- Contenido en colesterol dietético < 300 mg/día.
- Consumo máximo de grasas *trans* menor del 1% de las calorías totales.
- Fibra dietética de 8 a 23 g (dependiendo de la edad).
- Estanoles/esteroles vegetales 1,5-2 g/día a partir de los 6 años
- Micronutrientes: vigilar especialmente el aporte de vitaminas liposolubles (especialmente vitamina D) y minerales (hierro, zinc y calcio).

## Figura 1. Recomendaciones dietéticas (Dieta 2): *Adaptado del Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents*

### **Recomendaciones dietéticas: DIETA2**

*(Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents)*

#### **2-21 años**

**Elevación de LDL-c**



**Esteroles/estanoles vegetales 1,5 a 2 g/día (niños mayores de 6 años) con hipercolesterolemia familiar**  
**Fibra 8 a 20 g (dependiendo de la edad).**  
**Ejercicio físico moderado-intenso 1h/día**  
**Limitar a < 2horas/día el tiempo de TV/ordenador**

**Elevación de TG**



**Disminuir el consumo de azúcar:**  
**—Reemplazar carbohidratos simples por los carbohidratos complejos**  
**— No tomar bebidas azucaradas**  
**Aumentar el consumo de pescado(ácidos grasos omega-3)**  
**Ejercicio físico moderado-intenso 1h/día**  
**Limitar a < 2horas/día el tiempo de TV/ordenador**

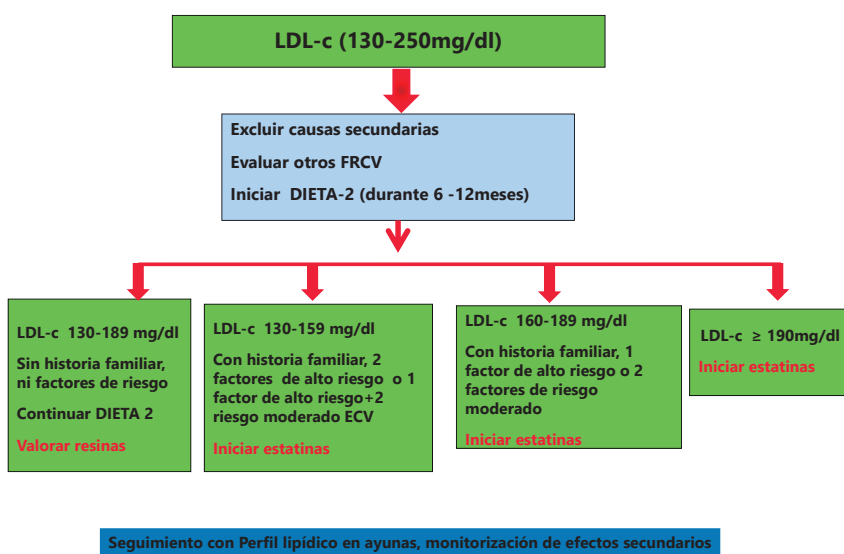


Figura 2.

Algoritmo para abordar las dislipemias,  
basado en los niveles de C-LDL.

Adaptado del *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents*

### Algoritmo de hipercolesterolemia basado en C-LDL



### Figura 3. Algoritmo para abordar las dislipemias basado en niveles de TG.

Adaptado de *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents*

#### **Algoritmo de hipertrigliceridemias**

