

# Manejo de la dislipemia en edad pediátrica



**M. C. García Jiménez**

*Servicio de Pediatría. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Miguel Servet. IIS Aragón. Zaragoza. España.*

## PUNTOS CLAVE

- El tratamiento de todos los tipos de dislipemia en la infancia comienza con una modificación de los estilos de vida: dieta baja en grasa y colesterol, ejercicio físico y, si es necesario, disminución de peso.
- El tratamiento farmacológico puede considerarse desde los ocho años, especialmente en niños con hipercolesterolemia familiar.
- Las estatinas en niños son tan efectivas como en los adultos, bien toleradas y seguras respecto a los efectos adversos, crecimiento o desarrollo sexual y por ello son los fármacos de elección para disminuir los niveles de LDL-C.

## INTRODUCCIÓN

Una de las principales causas de muerte en la población adulta es la enfermedad cardiovascular (ECV) ateroesclerótica. Se sabe hoy en día que el proceso ateromatoso comienza en la infancia con el depósito de estrías grasas en las arterias. Un factor clave en la ECV ateromatosa es la presencia de dislipemia, que es uno de los principales factores de riesgo modificables.

Identificar a los niños con dislipemia y mejorar su perfil lipídico puede reducir su riesgo de padecer aterosclerosis y por lo tanto un evento cardiovascular precoz.

La dislipemia puede requerir diagnóstico y manejo precoz, especialmente cuando es familiar y se manifiesta con cifras elevadas de colesterol desde el nacimiento. Si los objetivos terapéuticos no se consiguen con la modificación de los hábitos de vida y la dieta, se debe de considerar el tratamiento farmacológico.

Los fármacos que modifican los niveles de lípidos comprenden varias clases de fármacos, que incluyen los inhibidores de la HMG coA reductasa (estatinas), fibratos, secuestradores de ácidos biliares y ácido nicotínico.

Estos fármacos se diferencian en el mecanismo de acción y el grado y tipo de fármaco hipolipemiante. Por lo tanto, las indicaciones para el uso de un fármaco en concreto están influenciadas por la anomalía lipídica subyacente.

## NOMENCLATURA

- Colesterol total: CT.
- Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C): LDL.
- Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C): HDL.
- Triglicéridos (TG).
- Colesterol no-HDL: es la diferencia entre el colesterol total y el HDL-C. Incluye todo el colesterol presente en las partículas consideradas aterogénicas, que incluye las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y la lipoproteína a (Lp(a)).
- Apolipoproteína A: ApoA.
- Apolipoproteína B: ApoB.

## TRATAMIENTO

El tratamiento primario de la dislipemia en niños y adolescentes es un cambio en el estilo de vida, cambios en los hábitos dietéticos e incrementar la actividad física (Tabla 1).

Tabla 1. Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para el manejo de la hipercolesterolemia en niños

	Recomendaciones
<b>Dieta y estilo vida</b>	Todos los niños > 2 años: dieta saludable de acuerdo a las recomendaciones existentes Niños entre 1-2 años con historia familiar de obesidad, dislipemia, ECV: consumo de leche semidesnatada Niños y adolescentes con alto riesgo de ECV: dieta con grasa saturada < 7%, colesterol < 200 mg/día; y grasa trans < 1% Niños con sobrepeso y obesidad e hipertrigliceridemia o bajos niveles de HDL: control de peso e incremento de ejercicio físico
<b>Cribado</b>	Cribar todos los niños entre 2-10 años con una o varias de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia familiar positiva de dislipemia</li> <li>• Historia familiar de ECV precoz</li> <li>• Historia familiar positiva de otros factores de riesgo de ECV (obesidad, hipertensión, tabaco, diabetes)</li> <li>• Historia familiar desconocida</li> </ul> Se recomienda realizar perfil lipídico. Si los valores están dentro de los percentiles para edad y sexo, repetir en 3-5 años
<b>Fármacos</b>	Niños > 8 años considerar tratamiento farmacológico si: <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDL &gt; 190 mg/dl</li> <li>• LDL &gt; 160 mg/dl y hay historia familiar de ECV precoz</li> <li>• LDL &gt; 160 mg/dl y hay 2 o más factores de riesgo adicionales (obesidad, hipertensión, tabaco)</li> <li>• LDL &gt; 130 mg/dl y diabetes</li> </ul>

### Modificación del estilo de vida

Los cambios en el estilo de vida son el punto central del tratamiento de la dislipemia. Estos incluyen ejercicio físico 60 minutos al día, reducir el tiempo de pantallas a dos horas al día y mantener el índice de masa corporal (IMC) en el percentil 85 para la edad y sexo y optimización de la tensión arterial.

### Recomendaciones dietéticas

Paso 1. Dieta durante 3-6 meses:

- Reducción de las grasas saturadas al 7-10% de las calorías totales.
- Reducción del colesterol a < 300 mg/día.
- Ingesta calórica procedente de las grasas: 30%.
- Adecuada ingesta calórica para mantener el crecimiento y desarrollo.
- Limitar ingesta de grasas trans a < 1% del total de calorías.

Paso 2. Tras 3-6 meses de la dieta previa sin observarse mejoría:

- Ingesta calórica procedente de las grasas: 25%.
- Reducir las grasas saturadas a < 7%.
- Ingesta de colesterol < 200 mg/d.

Los alimentos que más grasa saturadas aportan son: mantequilla (13%), bollería y pastelería (11%), queso (10%), salchichas (6%), galletas dulces o saladas (5%), y pasteles (5%).

La dieta mediterránea reduce el riesgo de ECV.

### Suplementos dietéticos

Para la disminución del LDL-C, la fibra soluble y los esteroides de soja pueden ayudar a la dieta. La ingesta de 6 g/día de psyllium (cáscara de la semilla del plantago) en los niños entre

2-12 años y 12 gr en los niños mayores de 12 años puede disminuir los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) un 7% aproximadamente.

- Los esteroides vegetales son componentes naturales de las células vegetales que ejercen diversas funciones biológicas análogas a las del colesterol en las células de mamíferos (especialmente en las membranas celulares). Compiten con el colesterol para su absorción a nivel intestinal. Los alimentos más ricos en esteroides vegetales son los aceites de maíz y de soja, y algunas semillas y frutos secos como el sésamo o las almendras. Dentro de una alimentación normal (alimentos no enriquecidos), el consumo de esteroides vegetales es variable de una población a otra y depende de los hábitos de consumo de productos de origen vegetal. Aunque los esteroides a dosis de hasta 2 g/día reducen el LDL-C en un 10-15%, no han sido evaluados en humanos. Su utilización disminuye la absorción de vitaminas liposolubles y betacarotenos. La absorción de vitamina A y D no se ve afectada.
- La suplementación con aceite de pescado puede tener beneficios cardiacos no relacionados con los efectos lipídicos y son parte del tratamiento de la hipertrigliceridemia refractaria.
- No se recomiendan otros suplementos en niños.

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON ESTATINAS

Son inhibidores de la 3-hidroxi 3-metil glutaril CoA deshidrogenasa (HMG-CoA), que es un paso fundamental en la síntesis de colesterol. Si los cambios en los hábitos de vida durante

un periodo de 6-12 meses no son suficientes para conseguir una reducción de los niveles de LDL-C hasta las cifras deseadas, puede estar indicado el uso de tratamiento farmacológico en los niños mayores de diez años. El tratamiento con estatinas reduce el LDL-C en torno a un 20-40 % y han demostrado ser seguras, bien toleradas y eficaces en niños. Las estatinas aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. son pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina y fluvastatina. No todas tienen la misma potencia, rosuvastatina es más potente que atorvastatina y ambas son más potentes que simvastatina, lovastatina, pravastatina y fluvastatina. En cuanto a la toxicidad, la fluvastatina es la que con menos frecuencia produce interacciones con otros fármacos o toxicidad muscular.

Hay un efecto potenciador cuando se utilizan con otros fármacos hipolipemiantes como los secuestradores de ácidos biliares e inhibidores de la absorción de colesterol. En cuanto a los efectos secundarios, se describen disfunción hepática, aunque su incidencia parece ser mucho menor de la descrita, y miopata, que continúa siendo un importante efecto secundario.

## INDICACIONES DE TRATAMIENTO CON ESTATINAS

El objetivo terapéutico mínimo es disminuir el LDL-C por debajo de 130 mg/dl y óptimo por debajo de 110 mg/dl, aunque en pacientes de alto riesgo (diabéticos, o IRC) se prefiere disminuir por debajo de 100 mg/dl. Si en tres meses no se consigue alcanzar el objetivo terapéutico, la dosis puede aumentarse hasta la máxima indicada. Ocasionalmente un segundo fármaco como resinas fijadoras de ácidos biliares puede ser útil.

### Niños menores de diez años

No se debe de iniciar tratamiento con estatinas salvo que haya uno o más de los siguientes criterios:

- Factores de riesgo elevado.
- Valores de LDL > 400 mg/dl.
- Valores de TG > 500 mg/dl.

### Niños mayores o igual a diez años

El tratamiento farmacológico se recomienda en niños a partir de diez años, cuando se han realizado cambios en los hábitos y no se alcanzan los niveles deseados de LDL tras seis meses (Figura 1):

- Si LDL > 190 mg/dl: iniciar tratamiento en ausencia de otros factores de riesgo.
- Si LDL > 160 y < 189 mg/dl, iniciar tratamiento si:
  - Hay historia familiar de infarto de miocardio, ictus, enfermedad vascular periférica o tratamiento para

- alguna de estas patologías antes de los 55 años en hombres o 65 en mujeres (padres y abuelos).
- Uno o más factores de riesgo elevado.
- Dos o más factores de riesgo moderado.
- LDL > 130 y < 159 mg/dl: iniciar tratamiento si:
  - Hay dos o más factores de elevado riesgo cardiovascular.
  - Hay un factor de elevado riesgo y dos o más de riesgo moderado.
- Valores de triglicéridos > 500 mg/dl luego de seis meses de dieta hipolipemiente y plan de actividad física.

## MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS

Se recomienda su administración, en general, al acostarse. Deben iniciarse su administración con la mínima dosis. Se realizarán los siguientes controles:

- Antes del inicio del tratamiento: se recomienda realizar perfil lipídico, creatinina (CK), enzimas hepáticas (AST, ALT), hemoglobina glicosilada y glucosa en ayunas.
- Repetir las determinaciones de perfil lipídico, CK y enzimas hepáticas a las cuatro y ocho semanas tras el inicio del tratamiento para valorar la eficacia.
- Repetir controles cada seis meses una vez que el paciente está estabilizado.
- Si las enzimas hepáticas se elevan por encima de tres veces su valor normal o las CK por encima de diez veces, o el paciente refiere cualquier efecto adverso, debe suspenderse el tratamiento. En caso de mujeres en edad fértil debe recordarse que las estatinas pueden ser teratogénicas.

## TITULACIÓN DE LA DOSIS DE ESTATINAS

- Si se alcanzan los objetivos terapéuticos y no hay alteraciones bioquímicas ni otros efectos secundarios, se continúa el tratamiento a la misma dosis.
- Si los objetivos terapéuticos no se alcanzan, la dosis se incrementará (normalmente incremento de 10 a 20 mg). Se reevaluará a las cuatro semanas.
- Si los objetivos terapéuticos no se alcanzan pero el tratamiento es bien tolerado, se puede tomar alguna de las siguientes opciones:

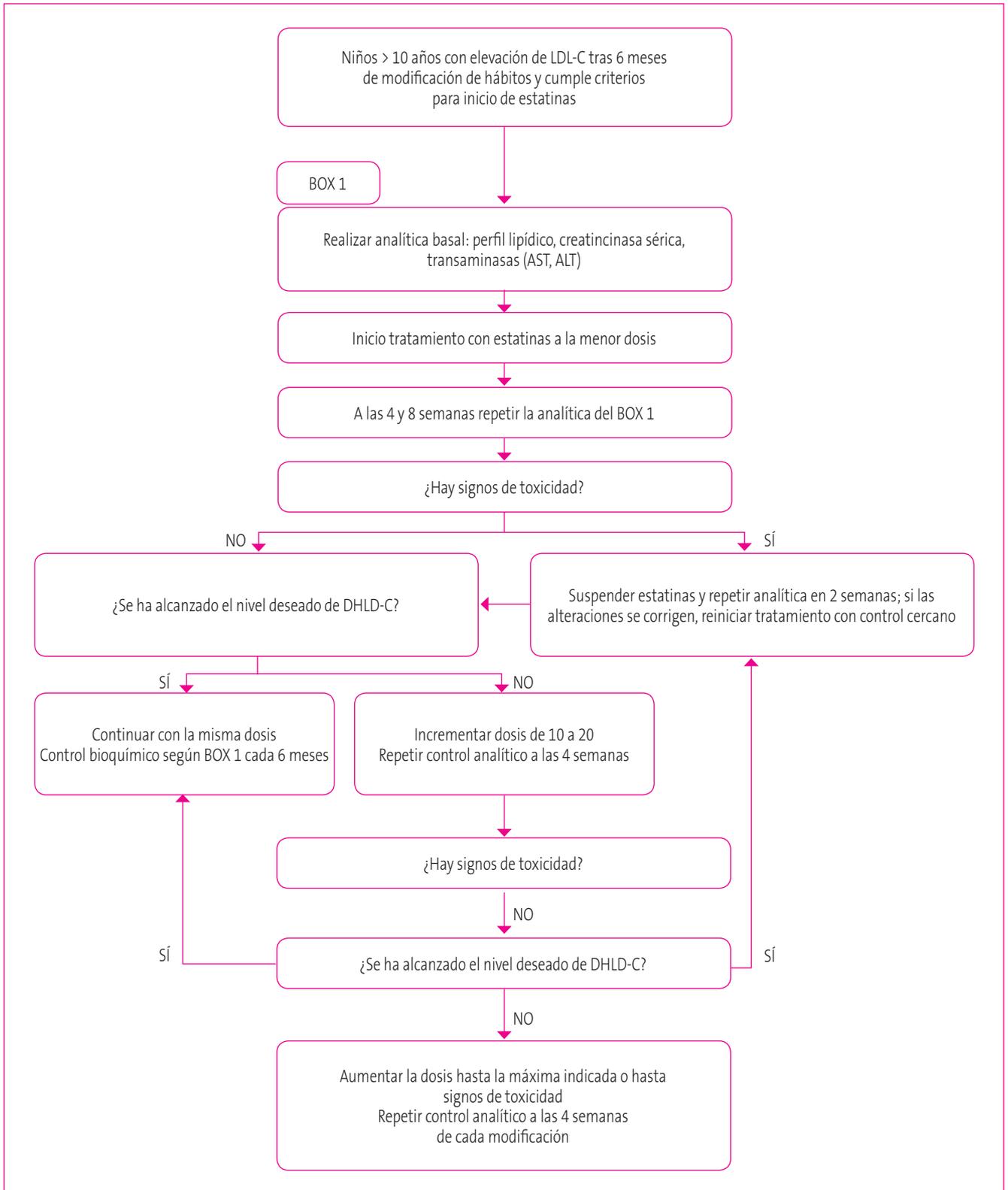


Figura 1. Algoritmo para el tratamiento con estatinas en niños

- La dosis de estatinas puede aumentarse hasta que se alcanza el objetivo terapéutico, se alcanza la dosis máxima (Tabla 1) o hay evidencia de toxicidad. Las determinaciones bioquímicas deben de realizarse cada cuatro y ocho semanas después de cada modificación en la dosis.
- Añadir otro fármaco (ezetimibe o secuestradores de ácidos biliares). El uso de más de un tipo de fármacos puede incrementar los efectos secundarios, especialmente la toxicidad muscular.
- Si aparecen alteraciones bioquímicas, el fármaco se suspenderá y se realizará un control analítico en dos semanas. Una vez normalizadas las alteraciones, se puede reiniciar el fármaco con monitorización estrecha.

## FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

En caso de no alcanzar los objetivos terapéuticos con la máxima dosis tolerada de estatinas, existe una variedad de fármacos disponibles con diferentes grados de evidencia de beneficios clínicos. Estos incluyen inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimibe), secuestradores de ácidos biliares, fibratos, y niacina (Tabla 2). La elección del fármaco de segunda línea debe de ser individualizada

- **Ezetimibe.** Impide la absorción intestinal del colesterol y de los esteroides. Unido a las estatinas es útil para disminuir los niveles de LDL sin aumentar los efectos secundarios.

Secuestradores de ácidos biliares. No son tan efectivos como las estatinas. Producen efectos secundarios como constipación y flatulencia. Son seguros y no se absorben de forma sistémica.

Tabla 2. Fármacos hipolipemiantes en niños

Fármaco	Dosis inicial (mg)	Dosis máxima (mg)	Presentación (mg)
<b>Estatinas</b>			
Atorvastatina	5-10	20	10, 20, 40, 80
Fluvastatina	20	80	20, 40, 80
Lovastatina	10	40	
Pravastatina	10	40 (14-18 años) 20 (8-13 años)	10, 20, 40
Rosuvastatina	5	20	5, 10, 20
Simvastatina	10 (> 10 años) 5 (< 10 años)	40	10, 20, 40
<b>Inhibidores de la absorción del colesterol</b>			
Ezetimibe	10	10	10
<b>Fibratos</b>			
Gemfibrozilo	1200	No hay datos	600
Fenofibrato	40	No hay datos	145, 160, 200
<b>Secuestradores de ácidos biliares</b>			
Colestiramina	2 a 4 g/d o 240 mg/kg/d	8 g 4 g(<10 a)	3 y 4 g
Colestipol	2,5 a 5 g	20	5 g
<b>Ácidos omega 3</b>			
Ácidos omega 3	1 g	Datos no establecidos	1 g

- **Fibratos.** Se usan para el tratamiento de la hipertriglicéridemia.
- **Niacina.** Es particularmente efectiva para elevar el HDL. Produce efectos secundarios como *rash*, cefalea que dificulta el tratamiento. Raramente es utilizada.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bamba V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3093-102.
- Daniels SR1, Gidding SS, de Ferranti SD; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5:530-7.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32:1769-818.
- 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:S213-56.
- Guardamagna O, Abello F, Baracco V, Federici G, Bertucci P, Mozzi A, *et al.* Primary hyperlipidemias in children: effect of plant sterol supplementation on plasma lipids and markers of cholesterol synthesis and absorption. *Acta Diabetol.* 2011;48:127-33.
- Kusters DM, Vissers MN, Wiegman A, Kastelein JJP, Hutten BA. Treatment of dyslipidaemia in childhood. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:739-53.
- McCrindle BW; American Heart Association Writing Group, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, *et al.* Summary of the American Heart Association's scientific statement on drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:982-5.
- Shafiq N, Singh M, Kaur S, Khosla P MS. Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD001918.
- Stein EA, Marais AD, Szamosi T, Raal FJ, Schurr D, Urbina EM, *et al.* Colesevelam hydrochloride: efficacy and safety in pediatric subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr.* 2010;156:231-6.e1-3.
- Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, *et al.* Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD006401.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Kusters DM, Vissers MN, Wiegman A, Kastelein JJP, Hutten BA. Treatment of dyslipidaemia in childhood. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:739-53.  
*El lector obtiene una revisión de las opciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico en las dislipemias primarias y secundarias.*
- Bamba V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3093-102.  
*Estas guías contienen recomendaciones importantes relacionadas con el manejo de las dislipemias incluyendo la incorporación de cambios agresivos de estilo de vida hasta alcanzar los objetivos terapéuticos y el inicio del tratamiento con estatinas en aquellos casos con niveles elevados de LDL-C.*