Rev Esp Endocrinol Pediatr 2016; Volumen 7. Edición 1
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Dec.320

Hipercolesterolemia familiar: cribado, diagnóstico y tratamiento en la infancia

Familial hypercholesterolemia; screening, diagnosis and management in children

Cristina Marimón Blanch[1], Albert Feliu Rovira[2], Cèlia Rodríguez Borjabad[3], Daiana Ibarretxe Gerediaga[3], Inés Porcar Cardona[4], Lluís Masana Marín[3], Joaquín Escribano Subías[5], Núria Plana Gil[3]

[1]*Pediatría. Universitat Rovira i Virgili. Hospital Universitari Sant Joan. Reus, Tarragona (España)*
[2]*Unidad de Endocrinología Pediátrica Universitat Rovira i Virgili. Hospital Universitari Sant Joan. Reus, Tarragona (España)*
[3]*Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme. Unitat de Investigació en Lípids i Arteriosclerosi. IISPV. CIBERDEM. Universitat Rovira i Virgili. Hospital Universitari Sant Joan. Reus, Tarragona (España)*
[4] *Pediatría. Universitat Rovira i Virgili. Hospital Universitari Sant Joan. Reus, Tarragona (España)*
[5]*Pediatría. Unidad de Investigación en Nutrición y Crecimiento Humano. Universitat Rovira i Virgili. Hospital Universitari Sant Joan. Reus, Tarragona (España)*

Resumen

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es un trastorno genético autosómico dominante caracterizado por elevación de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Esta elevación puede detectarse desde el nacimiento y su diagnóstico precoz es clave para evitar las posibles complicaciones cardiovasculares en edad adulta. La presente revisión analiza las diferentes estrategias de cribado y de tratamiento durante la infancia. Se proponen estrategias de cribado mediante la determinación del perfil lipoproteico en analíticas de control estableciéndose la sospecha si existen niveles de cLDL superiores a 130 mg/dL unto con la. la presencia de antecedentes de familiares de hipercolesterolemia o enfermedad cardiovascular prematura o padres desconocidos.

Las opciones terapéuticas deben asegurar los objetivos de cLDL en la infancia, aunque actualmente es un tema de debate. Los cambios de estilo de vida son las primeras medidas a iniciar, si con ellas no se alcanzase los objetivos terapéuticos, nos plantearíamos el inicio de fármacos, teniendo un papel fundamental las estatinas. La revisión muestra cada uno de los aspectos fundamentales para tratar la HF en el niño según la edad y los niveles de cLDL a partir del análisis de los diferentes artículos y revisiones publicados.

Palabras clave: Hipercolesterolemia Familiar, Niños, Cribado, Sospecha, Diagnóstico, Tratamiento

Abstract

Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant genetic disorder characterized by elevated low-density lipoprotein (cLDL). This rise can be detected since birth and early diagnosis is key to avoiding the potential cardiovascular complications in adulthood. This review examines the different strategies of screening and management in childhood. The proposed screening strategies are based in opportunistic lipoprotein profile determinations establishing the suspicion threshold above 130 mg/dL and the presence of family members with hyper-

Correspondencia:
Correspondencia para Núria Plana Gil, Unitat de Medicina Vascular y Metabolismo. Unitat de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis. IISPV. CIBERDEM.Universitat Rovira i Virgili., Hospital Universitari Sant Joan, Av Josep Laporte nº2 , 43204, Reus, Tarragona, España, Tel: 977310300
E-mail: nplana@grupsagessa.cat
E-mail: nplanagil@yahoo.es

cholesterolemia or premature cardiovascular disease or unknown parents.

Treatment should be addressed to achieve cLDL targets in infancy. Lifestyle changes should be the first step and if cLDL objectives are not reached, statins ought to prescribed. We review fundamental aspects of FH treatment in children regarding age and cLDL levels according current international guidelines.

Key Words: Familial Hypercholesterolemia, Children, Screening, Suspect, Diagnosis, Treatment

Introducción

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es un trastorno genético que afecta a la captación celular de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Se hereda de forma autosómica dominante con una penetrancia próxima del 100%, sin diferencias entre género, lo que significa que se transmite al 50% de la descendencia. Esta patología está causada mayoritariamente por mutaciones en el gen que codifica el receptor del cLDL (rLDL). En la actualidad, se han descrito más de 1700 mutaciones diferentes en este gen, situado en el cromosoma 19, representando el 93% de todos los casos de HF. En menor proporción se han descrito defectos en los genes que codifican apolipoproteína B (ApoB) y PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9), representando el 5% y el 1% respectivamente de los casos de HF. Todas estas entidades tienen una expresión clínica similar, y sólo el estudio genético permite diferenciarlas. Además hay que tener en cuenta que hasta en el 5-30% de los casos con fenotipo de HF no es posible identificar la mutación causante de esta patología [1].

Existen dos formas de HF, la Heterocigota (HFHe) que es el trastorno hereditario más frecuente, con una incidencia de 1 por cada 200-250 individuos; y la forma Homocigota (HFHo) que es mucho menos frecuente, con una incidencia de 1 por cada 160.000-300.000 individuos según los últimos datos publicados en población europea [2,3]. En España, no existen estudios epidemiológicos en población general que nos informen de la prevalencia real de HF, sin embargo se acepta que puede estar situada entre 1:250-500 en la forma HFHe y 1:1.000.000 para la forma HFHo.

A pesar de la alta prevalencia de la HF y de su elevada morbi-mortalidad, el porcentaje de pacientes diagnosticados actualmente es bajo. Se calcula que en todo el mundo están afectados unos 10,000.000 de individuos, de los cuales menos del 10% están diagnosticados. En España, el diagnóstico genético se situaría alrededor de un 6-10% [4]. Los individuos afectos tienen 100 veces más posibilidades de desarrollar enfermedad cardiovascular prematura (ECVP) que los individuos no afectos [5]. Se calcula que el 85% de los hombres y el 50% de las mujeres sufrirán algún evento coronario antes de los 65 años de vida si no reciben tratamiento [6].

Los niños con HFHo tienen riesgo cardiovascular (CV) muy elevado, desarrollando patología coronaria antes de los 20 años sino son tratados muy intensivamente [2,7]. Por ello, el diagnóstico y el tratamiento precoz son importantes para su evolución a largo plazo. Varios estudios han demostrado que la alteración vascular producida por la hipercolesterolemia se inicia en edades tempranas [8,9] y hay evidencias claras que demuestran que los niveles elevados de cLDL en el niño inducen a la formación y al desarrollo de la lesión ateromatosa. Ésta puede iniciarse en los primeros años de vida por depósitos de colesterol, provocando un aumento del grosor íntima-media (GIMc) de las arterias de gran calibre, que progresará de forma silente y podrá manifestarse en edad adulta [10]. Diferentes estudios han demostrado que, a nivel de las arterias carótidas, el GIMc en niños con HF es superior al de niños normo-lipémicos y se observa a partir de los 7 años [2].

Los niños afectos de HF presentan concentraciones elevadas de cLDL en plasma que pueden detectarse ya desde el nacimiento. A pesar de ello, no existe ninguna expresividad clínica durante la infancia. A diferencia de los adultos, en los que se aplican los criterios clínicos de la Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) para su diagnóstico, estos criterios no son aplicables a los menores de 18 años [11]. En la actualidad, se considera que la edad ideal para su detección es entre los 8-10 años, ya que es la etapa de máxima discriminación. Durante la adolescencia, los valores de colesterol total y de cLDL descienden entre un 10 y un 20%, habiendo diferencias entre ambos sexos, lo que convierte esta etapa de la vida en menos sensible para la realización del cribado [12,13].

El diagnóstico de la HF en la infancia tiene una doble importancia: por una parte, permitirá iniciar de forma precoz intervenciones nutricionales, de cambios de estilo de vida, o farmacológicas y por otra parte, convierte al pediatra en un agente de salud pública, facilitando el diagnóstico de nuevos casos en la población general. Los niveles de corte de cLDL, la edad de evaluación, o los criterios de sospecha de afectación de un progenitor, son en la actualidad motivo de controversia, por lo que en esta revisión describimos diferentes estrategias de cribado y diagnóstico y a su vez proponemos diferentes métodos para mejorar la detección y diagnóstico precoz de los niños con HF.

Cribado en pediatría

Tipos de estrategias de cribado

Existen diferentes estrategias, no excluyentes entre sí, para el diagnóstico de casos nuevos entre la población pediátrica.

- **Cribado universal:** Consiste en la determinación de los niveles de colesterol total (CT) de forma rutinaria a los niños en una edad concreta. Se ha demostrado que este método permite detectar el 90% de los niños con HF entre los 1-9 años con un ratio de falsos positivos < 1% [14]. Un ejemplo de la aplicación de este cribado es Eslovenia, la edad de realización es a los 5 años. En su defecto se recomienda el **cribado oportunista**, es decir la inclusión de las concentraciones de CT en cualquier estudio analítico que el pediatra indique por otras razones clínicas entre los 2 y 9 años de edad.

- **Cribado selectivo:** Consiste en la determinación de los niveles de CT en los niños con historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (ECVP) o bien, historia familiar de hipercolesterolemia en los progenitores. Este tipo de cribado fue recomendado en 1992 por el primer panel de expertos en pediatría del National Cholesterol Education Program (NCEP) [15], sin embargo con esta estrategia, se ha visto que entre el 30 al 60% de los niños afectos de HF no son detectados.

- **Cribado mediante cascada directa:** Si conocemos la mutación causal de HF de un caso índice, se extiende el diagnóstico genético a los familiares de primer y segundo grado. Este tipo de cribado genético tiene el 100% de sensibilidad y especificidad en el estudio de los familiares, recomendándose por ser la mejor técnica por su coste-efectividad. Este tipo de cribado se aplica en diferentes países del ámbito europeo.

- **Cribado mediante cascada inversa:** A partir de la detección de hipercolesterolemia en un niño, se inicia el estudio de los progenitores para confirmar la sospecha de HF. En el supuesto que el diagnóstico del progenitor (caso índice) haya sido confirmado mediante el estudio genético, éste se realizará en el niño. Si el estudio genético del progenitor ha sido negativo, pero se ha establecido un diagnóstico clínico, al niño no se realizará el estudio genético pero podrá ser diagnosticado de HF si los niveles de cLDL están por encima del percentil 95 en función de la edad y el sexo. Diferentes guías recomiendan hacer este tipo de cribado pero en la práctica clínica está infrautilizado.

Estrategias de cribado de las diferentes guías

Las primeras publicaciones de las guías de HF datan del 2003 [16]. Éstas se han ido modificando a medida que avanzan los conocimientos científicos de la enfermedad (Tabla 1). En España, se han publicado recientemente diversas revisiones y consensos sobre el diagnóstico y tratamiento de la HF:

- La **Sociedad Española de Arteriosclerosis** publica en 2013 un Consenso de Expertos sobre su detección y manejo clínico:

- Se propone la determinación del colesterol total como cribado universal en todos los niños entre 8-10 años.

- Cribado en cascada directa a los familiares de primer grado del paciente con diagnóstico genético de HF, independientemente de las cifras de colesterol. Si el estudio genético es negativo se deberán determinar cifras de cLDL en todos los familiares de primer grado.

- Cribado en cascada inversa de los familiares de primer grado de los niños con cLDL ≥130 mg/dL o bien con estudio genético establecido.

- Cribado selectivo de los niños con historia familiar de ECVP y/o hiperlipemia.

- La **Fundación Hipercolesterolemia Familiar** publica en 2014 un documento de Consenso de Expertos:

- Se recomienda cribado en cascada directa a partir de los 2 años cuando uno de los progenitores está diagnosticado, y si es posible antes de los 8 años.

- Sospechar la HF en niños con cifras de cLDL >190 mg/dL ó cLDL >150 mg/dL con historia familiar de ECVP y/o hipercolesterolemia en uno de los progenitores y/o confirmación genética en uno de los progenitores [17].

Sospecha y diagnóstico de hipercolesterolemia familiar

El diagnóstico de HF está basado en criterios clínico-analíticos, personales y familiares. En nuestro entorno se recomienda que ante niveles de CT >200 mg/dL en niños, se realice una nueva determinación, en un plazo máximo de tres meses, solicitando un perfil lipídico completo que incluyan las apolipoproteínas (A1 y B100) y a su vez aprovechar la extracción sanguínea para descartar las causas secundarias de hipercolesterolemia (Tabla 2). Si se confirman los valores de CT >200 mg/dL y cLDL ≥130 mg/dL y se han descartado las causas secun-

Tabla 1. Resumen de las principales guías sobre HF en la infancia.

Sociedad	País	Cribado	Diagnóstico	Objetivo cLDL	Año
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [23]	Reino Unido	-Cascada directa	-CT >260mg/dL o cLDL>155mg/dL en <16 años -CT >290mg/dL o cLDL>190mg/dL en >16 años	-Reducción del 50%	2008
Consenso belga para el tratamiento de HF en Niños y Adulto Jóvenes [13]	Bélgica	-Cribado no Universal. -Cribado selectivo >2años -Cribado si presenta factores de riesgo a >2años	-cLDL >200mg/dL -cLDL >160mg/dL + Hª familiar -cLDL >135mg/dL con mutación familiar	-Reducir cLDL un 30% entre los 10-14 años <130mg/dL	2011
Monográfico del manejo de la HF en niños [24]	EEUU	-Cribado Universal 9-11 años -Cribado selectivo en ≥2años	-Niños o adolescentes con presencia de cLDL en ayunas >160mg/dL o >190mg/dL de no-cHDL. Estos deben presentar familiares afectos.	-Reducción del 50% de cLDL o cLDL<130mg/dL	2011
Cribado en Pediatría de la HF en Europa [5]	Europa	-Cribado Universal niños entre 1 y 9 años	No se especifica	No se especifica	2012
Cribado y diagnóstico de la HF en Noruega [25]	Noruega	-Cribado Universal entre 1-9 años - Cascada directa	No se especifica	No se especifica	2013
Consenso de expertos de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (EAS) [4]	Europa	-Cascada universal -Cascada directa con mutación positiva -Cascada inversa a partir de los 5 años si cLDL >155mg/dL	-En <10 años cLDL>160mg/dL con Hª familiar de ECVP o progenitor con hipercolesterolemia -Si el progenitor presenta mutación positiva HF y niño cLDL de >135mg/dL	No se especifica	2013
Consenso de expertos de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (EAS) específico en ninos [2]	Europa	-Considerar cribado universal -Cascada directa por estudio genético y/o por niveles de cLDL	-cLDL ≥190 mg/dL o un cLDL ≥160 mg/dL con antecedentes familiares de ECVP -cLDL ≥130 mg/dL test genético familiar positivo ** Los niños diagnosticados con HF deben tener la Lp(a) medida para la estratificación del riesgo.*	-Niños de 8-10 años reducir un 50% respecto a los niveles previos al tratamiento. -Niños de ≥10 años, sobre todo si existen factores de riesgo CV adicionales cLDL <130mg/dL	2015

darias de hipercolesterolemia, debemos recomendar un periodo de dieta no inferior a seis meses. Si tras este periodo, en una nueva determinación persisten los niveles de cLDL ≥130 mg/dL debemos sospechar una HF si presenta alguna otra condición acompañante (Tabla 3).

Si los niveles de cLDL son >190 mg/dL, obtenidos en dos determinaciones consecutivas con un intervalo de 3 meses, las probabilidades de hallar una mutación causal de HF son muy elevadas. Si el niño presenta niveles de cLDL >160 mg/dL tras un periodo de tratamiento dietético y existe una historia de ECVP en familiares de primer grado (hombres <55 años, mujeres <60 años) o de segundo grado (hombres <45 años, mujeres <50 años) y/o hipercolesterolemia (cLDL>190 mg/dL), o de estar recibiendo tratamiento farmacológico hipolipemiante

Tabla 2. Causas secundarias de hipercolesterolemia en la infancia.

- Fármacos: amiodarona, corticiodes, esteroides anabólicos, ciclosporina, fenobarbital, proges-tágenos, fenitoína, tiazidas, etc.
- Anorexia nerviosa.
- Colestasis: cirrosis biliar, atresia vías biliares.
- Déficit de la hormona de crecimiento.
- Enfermedades endocrinas: hipotiroidismo, hipo-pitutarismo.
- Enfermedades renales: Sd. Nefrótico.
- Hipercalcemia Idiopática.
- Porfiria Intermitente Aguda.
- Enfermedades de depósito: Glucogenosis, Tay-Sach, Gaucher, Niemann Pick.
- Factores dietéticos.

Tabla 3. Sospecha de HF en la infancia.

Niño con cLDL ≥ 130 mg/dL y uno de los siguientes:

- Antecedentes de ECVP: < 55 años en familiares de primer grado y < 50 años en familiares de segundo grado.
- Progenitor con niveles de colesterol total > 300 mg/dL o en tratamiento hipolipemiante.
- Ausencia de información acerca de los progenitores.
- Un progenitor afecto de HF con diagnóstico clínico o genético de HF.

Tabla 4. Recomendaciones Dietéticas en niños HF.

- No se debe iniciar ninguna restricción antes de los 2 años.
- Reducir el aporte de grasa.
  - Evitar el consumo de bollería.
  - Reducir las frituras (1vez/semana). Utilizar técnicas culinarias más saludables: vapor, plancha, horno, papillote, wok y hervido.
  - Evitar el abuso de embutidos grasos (salchichón, chorizo, mortadela, etc).
  - Utilizar aceite de oliva en lugar de mantequillas o margarinas.
- Reducir el consumo de azúcares simples, procedentes de chucherías, bollería, pasteles, bebidas refrescantes azucaradas y zumos de fruta.
- Suplementos diarios de fitosterol ("yogures bebibles que bajan el colesterol") a partir de los 6 años.
- Asegurar el aporte de fibra. Deben comer >2 frutas al día y asegurar el aporte de verdura.
- Enseñar a los niños a comer de manera variada.
- Fomentar la práctica de ejercicio físico (> 3 horas a la semana, sin contar las escolares).
- Educar para evitar el inicio del consumo del tabaco y alcohol.

alguno de los progenitores, existe una alta probabilidad de ser portador de una mutación causal de HF.

Cuando uno de los progenitores ha sido diagnosticado de HF y se ha podido determinar la mutación causal, se deberá realizar el estudio en cascada directa de los familiares de primer grado incluyendo a los niños. Muy probablemente, si el niño tiene niveles de cLDL ≥130 mg/dL también será portador de dicha mutación. Si el progenitor ha fallecido por ECVP y el niño presenta niveles de cLDL ≥130mg/dL, se deberá intentar realizar el estudio genético de HF.

Siempre que sea posible, se deberá realizar el estudio genético, pero en la actualidad este estudio no es posible en toda la población española, sino que depende de la política sanitaria de las diferentes Comunidades Autonómicas.

Los niveles de cLDL en niños con HFHe oscilan entre 190-500mg/dL, mientras que en los afectos de HFHo varían entre 500-1000 mg/dL, junto con la presencia de xantomas tuberosos (codos, rodillas, tendones de Aquiles, glúteos etc), así como la presencia de arco corneal antes de los 10 años. Sin embargo, puede observarse un solapamiento de los niveles de cLDL entre 300-500 mg/dL entre la forma HFHe y HFHo que nos puede dificultar el diagnóstico inicial.

Objetivos terapéuticos:

No hay evidencia absoluta de cuáles son los objetivos terapéuticos en los niños con HF, sin embargo, existen diferentes consensos de expertos que recomiendan como objetivo niveles de cLDL ≤130 mg/dL, o bien una reducción de los niveles basales de cLDL del 30% entre los 10-14 años. Entre

Tabla 5. Objetivos terapéuticos y tratamiento en niños con Hipercolesterolemia Familiar

Edad	Indicaciones	Tratamiento
≤2 años	Todos los niños HF.	Ninguna recomendación.
>2 años	Todos los niños HF.	Cambios de estilo de vida.
>6-10 años	Niños con HF grave.	Cambios de estilo de vida. Rosuvastatina >6 años. Pravastatina >8 años.
10-14 años	Niños HFH con cLDL>190mg/dL. Niños HFH con cLDL>160mg/dL que tras periodo de dieta presente una de las siguientes condiciones: - Antecedentes familiares de ECVP. - Enfermedad con riesgo de CV. - Presencia de dos o más factores de riesgo CV.	Seguir con las recomendaciones de cambio de estilo de vida. Iniciar estatina con el objetivo de reducir cLDL al menos un 50%. Si intolerancia Ezetimiba 10 mg/día.
14-18 años	Igual que en el apartado anterior.	Objetivo cLDL< 130mg/dL Titular dosis o cambiar a estatina con más potencia. Si intolerancia a dosis más potente añadir Ezetimiba 10mg/día o Resina.
>18 años	Todos los HFH.	Objetivo 100-115 mg/dL. Titular dosis de estatina o cambiar a estatina más potente o añadir Ezetimiba 10 mg/día o Resina.

los 14-18 años, el objetivo sigue siendo cLDL ≤130 mg/dL , por lo que en este caso el tratamiento farmacológico será más intensivo. Recientemente, la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (EAS) ha publicado un Consenso de Expertos para el diagnóstico y tratamiento de la HF en el niño y el adolescente. Recomiendan como objetivo ideal reducir los niveles de cLDL al 50% pretratamiento en los niños entre 8-10 años con factores de riesgo CV adicionales [2].

Recomendaciones Terapéuticas

Es importante iniciar de forma temprana la intervención terapéutica del niño con HF ya que se ha demostrado que se logra una disminución de la progresión de la arteriosclerosis y con ello la reducción de la enfermedad coronaria en la edad media de la vida [18].

1. Recomendaciones Dietéticas

Las medidas higiénico-dietéticas son un aspecto fundamental y único en el tratamiento de todo niño dislipémico y sólo se debe contemplar la posibilidad de iniciar tratamiento farmacológico en afectos de HF. En éstos, las recomendaciones dietéticas por si solas van a ser insuficientes para alcanzar el objetivo terapéutico. Con las recomendaciones dietéticas el descenso de los niveles de cLDL son muy variables entre pacientes, ya que juega un papel importante el tipo de mutación genética, pudiendo alcanzar descensos de entre el 10 y el 15%. Las recomendaciones deben ser indicadas en >2 años bajo la supervisión de un dietista-nutricionista cualificado. En la tabla 4 podemos ver de forma resumida los puntos clave a seguir.

2. Tratamiento Farmacológico

2.1 Eficacia y tolerancias de las estatinas

En la actualidad, se considera que son los fármacos de elección en el manejo farmacológico de los niños con HF. No se recomienda iniciar tratamiento antes de los 6 años y debe ir siempre precedido de un periodo de tratamiento dietético de 6-12 meses. El inicio del tratamiento farmacológico debe ser antes de la pubertad, ya que mejora el control y seguimiento por parte de los padres y la aceptación del niño es mayor.

En la actualidad están aprobados, por la FDA y la EMA, Rosuvastatina a partir de los 6 años, Pravastatina a partir de los 8 años y Atorvastatina, Lovastatina, Simvastatina y Fluvastatina en mayores de 10 años. Pitavastatina no ha sido aprobada en niños. Diversos estudios habían mostrado la eficacia y seguridad de las estatinas a corto plazo. Recientemente, ha sido publicado el seguimiento de una cohorte de 214 niños con HF tratados con Pravastatina durante 10 años, demostrando que la seguridad a largo plazo no difiere del comunicado en pa-

Tabla 6. Recomendaciones antes y después del uso de estatina en el niño.

- Antes de iniciar tratamiento determinar transaminasas hepáticas, CPK, creatinina y glucosa.
- Tras el inicio del tratamiento, monitorizar perfil lipídico, transaminasas hepáticas.
- Monitorizar CPK si refiere mialgias.
- Monitorizar glucosa en niños que reciban altas dosis de estatina y estén obesos.
- Control de crecimiento y desarrollo puberal.
- Control anual una vez alcanzado el objetivo terapéutico.

cientes adultos [19]. Iniciaremos el tratamiento con estatinas si los niveles de cLDL >190 mg/dL o bien > 160mg/dL si se acompaña de una de las siguientes condiciones: antecedente de cardiopatía isquémica prematura en familiar de primer grado, presencia de otras patologías en el niño que cursan con riesgo CV elevado (diabetes, síndrome metabólico, hipertensión, lupus eritematoso, trasplante de órgano, enfermedad de Kawasaki), o bien por la presencia de factores de riesgo CV elevados (obesidad, tabaco, Lp(a) elevada, homocisteinemia) [13] (Tabla 5).

Al iniciar el tratamiento con estatina escogeremos la dosis más baja recomendada, que posteriormente podremos titular en función de su respuesta y tolerancia. A los tres meses de haber iniciado el tratamiento, deberemos realizar un nuevo control. En éste, valoraremos la respuesta al tratamiento y por lo tanto, la consecución del objetivo terapéutico. Además, nos servirá para monitorizar el perfil de seguridad.

En algún caso, puede ser necesaria la combinación con otros fármacos (ezetimiba o resinas) para alcanzar los objetivos terapéuticos. La tabla 6 muestra los parámetros a monitorizar. Si se observa elevación de las transaminasas, tres veces superiores al límite de la normalidad, deberemos reducir la dosis o suspenderla y programar un nuevo control de seguimiento. Si el niño realiza ejercicio intenso, recomendaremos no realizarlo tres días antes de la extracción de sangre, para evitar elevaciones de CPK secundarias al ejercicio. Una vez alcanzado el objetivo terapéutico, sin alteraciones en el perfil de seguridad y sin efectos secundarios, el control será anual.

En los niños que requieran tratamiento farmacológico por otras patologías acompañantes, deberemos recordar que el citocromo P450 (CYP450) es utilizado por la mayoría de los fármacos para su metabolización. La decisión del tipo de estatina que vamos a escoger para iniciar el tratamiento farmacológico, dependerá de este hecho. Si un niño presenta insuficiencia renal, la estatina que escogeremos será la Atorvastatina, ya que su eliminación renal es mínima. El pediatra debe recordar que todas que las estatinas interaccionan con los macrólidos, por ello deberemos escoger otra opción terapéutica o bien suspender la estatina hasta quince días después de haber finalizado su tratamiento, asegurándonos de esta forma la eliminación completa del macrólido y evitar posibles interacciones farmacológicas.

Deberemos también, asesorar a las adolescentes en edad fértil sobre los diferentes métodos anticonceptivos e informarles que debe ser evitado un embarazo no programado. En caso de embarazo, el tratamiento farmacológico deberá ser suspendido de forma inmediata.

2.2 Eficacia y tolerancia de Ezetimiba

Ezetimiba es un fármaco que actúa inhibiendo selectivamente la absorción de colesterol y esteroles vegetales a nivel del intestino delgado, reduciendo el paso de colesterol desde el intestino al hígado, sin afectar la absorción de las vitaminas liposolubles ni de otras sustancias.

Está indicado en monoterapia si existe intolerancia a las estatinas, o bien en combinación con ellas cuando no se han alcanzo los objetivos. No se metaboliza por la vía de CYP450, por lo que la posibilidad de interacción con otros fármacos es mínima [20].

2.3 Eficacia y tolerancia de las resinas

Las resinas de intercambio iónico fueron los primeros fármacos utilizados en pediatría como hipolipemiantes. En la actualidad disponemos de diferentes resinas comercializadas, la colestiramina y el colestipol. Sin embargo, éstas debido a su intolerancia digestiva y su difícil ingesta, son causa de abandono. Hay que recordar, que no se deben administrar conjuntamente con otros fármacos, o bien 1 hora antes o 4 horas después, de esta forma evitaremos modificaciones en la biodisponibilidad del otro fármaco. Es recomendable diluir los sobres en zumos o en bebidas gasificadas ya que esta forma mejora su ingesta. En tratamientos prolongados, se puede alterar la absorción de vitaminas liposolubles y de ácido fólico, por lo que puede ser necesaria su su-

Tabla 7. Tratamiento farmacológico en niños con HF.

Fármacos	Edad	Dosis/día	Reducción de cLDL
Resinas			
Colestiramina	>6 años	4-8 g	10-20%
Colestipol	>6 años	5-15 g	10-15%
Estatinas			
Pravastatina	>8 -13 años	10-20 mg	24-30%
	14-18 años	10-40 mg	24-36%
Fluvastatina	>9 -13 años	10-20 mg	14-20%
	14-18 años	10-40 mg	14-26%
Simvastatina	>10 años	10-40 mg	30-41%
Atorvastatina	>10 años	10-20 mg	36-41%
Rosuvastatina	6-9 años	5-10 mg	41-47%
	>10 años	5-20 mg	41-52%
Ezetimiba	>10 años	10 mg	20%

plementación. Son fármacos de elección en niños >6 años con hipercolesterolemia grave en los que aún no se consideren indicadas las estatinas [21]. El Colesevelam es la resina comercializada más recientemente y está indicada tanto en monoterapia como en combinación con estatinas en >10 años, aunque sólo ha sido autorizado por la FDA y no por la EMA [22]. Debido a su presentación en comprimidos su tolerancia es mayor que el resto de las resinas.

En la tabla 7 muestra un resumen de todos los fármacos actuales, con la edad de inicio, las dosis recomendadas y el porcentaje de descenso de cLDL, disponibles para el manejo de la hipercolesterolemia familiar en la infancia [2].

Conclusiones

La HF es una alteración genética hereditaria con un elevado riesgo CV. La detección debe iniciarse en la edad infantil ya que es fundamental para la prevención de la morbi-mortalidad en la edad adulta. Creemos que el pediatra juega un papel crucial y sería recomendable la realización de un cribado universal antes de los 10 años, aunque en estos momentos no es una práctica aceptada de forma generalizada. Como alternativa, recomendamos el cribado oportunista. El cribado en cascada directa y el selectivo deben realizarse dentro de la práctica clínica habitual. El cribado en cascada inversa también ha demostrado ser una herramienta eficaz. Se debe aprovechar cualquier extracción sanguínea para solicitar la determinación del colesterol total. Se deben fomentar de forma precoz en los niños los hábitos de cambio de estilo de vida saludables e instaurar tratamiento farmacológico cuando esté indicado. Es importante realizar el estudio genético para estratificar el riesgo pero también como método de adherencia familiar.

Los niños con HF deben ser remitidos a las Unidades de referencia con capacidad de realizar el estudio genético y experiencia en el manejo terapéutico del niño con hipercolesterolemia grave. Los niños con HFHo van a requerir tratamiento intensivo farmacológico a dosis máximas junto con LDL aféresis.

Conceptos clave

- Hipercolesterolemia Familiar (HF): es un trastorno genético autosómico dominante caracterizado por la elevación de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) que puede detectarse desde el nacimiento.
- HF y riesgo cardiovascular: La forma heterocigota es muy frecuente y comporta un elevado riesgo coronario en la edad adulta, mientras que la forma homocigota es muy poco frecuente, pero de extrema gravedad en la infancia.
- Cribado Universal: Consiste en la determinación de los niveles de colesterol total (CT) de forma rutinaria a los niños a una edad concreta.
- Cribado Oportunista: Consiste en incluir la determinación de los niveles de CT en cualquier estudio analítico que el pediatra indique por otras razones clínicas.
- Cribado Selectivo: Determinación de los niveles de CT en los niños con historia familiar de en-

fermedad cardiovascular prematura o historia familiar de hipercolesterolemia.

- **Cribado mediante Cascada Directa:** Si conocemos la mutación causal de HF del progenitor, se extiende el diagnóstico genético a los familiares de primer y segundo grado.

- **Cribado mediante Cascada Inversa:** A partir de la detección de hipercolesterolemia en un niño, se inicia el estudio genético de los progenitores para estudiar la sospecha de HF.

- **Tratamiento de la HF Heterozigota entre los 2 y 6 años:** Medidas dietéticas y de estilos de vida.

- **Indicaciones de tratamiento farmacológico HF Heterocigota a partir de los 6 años:** El tratamiento farmacológico estará indicado si tras un periodo de 6 meses de dieta presenta cifras de cLDL superiores a 190 mg/dL o superiores a 160 con factores de riesgo personales o familiares.

- **El tratamiento farmacológico de elección en la HF Heterocigota:** estatinas.

- **Indicaciones de tratamiento farmacológico HF Homocigota:** debe iniciarse lo antes posible en el momento del diagnóstico y se deberán realizar tratamientos farmacológicos, combinados con LDL aféresis.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

Referencias Bibliográficas

1. Motazacker MM, Pirruccello J, Huijgen R, Do R, Gabriel S, Peter J, et al. Advances in genetics show the need for extending screening strategies for autosomal dominant hypercholesterolaemia. Eur Heart J 2012;33(11):1360–6.

2. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J.2015. pii: ehv157.

3. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJG, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. Eur Heart J 2015;36(9):560–5.

4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013;34(45):3478–90a.

5. Kusters DM, Beaufort C De, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L, et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. 2012;272–6.

6. Civeira F. International Panel on Management of familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis of heterozygous familiar hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2004;173:55–68.

7. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A NB. Familial hypercholesterolemia in the danish general populations prevalence. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:3956–61.

8. McGill HJ, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott JV, Troxclair DA, et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Arter Thromb Vasc Biol. 2000;20(8):1998-2004.

9. Newman WP, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. N Engl J Med. 1986;314(3):138–44.

10. Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in Chilhood. Pediatrics. 2008(1);198-208.

11. Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, de Castro I, Pocoví M, Plana N, et al. Expert consensus on the detection and clinical management of familial hypercholesterolemia. Clin Investig Arterioscler.2013; 25(4):182–93.

12. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol.2011;5(3 Suppl):S30–7.

13. 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 lipidologist, cardiologist, paediatricians, nutricionists, gastroenterolo-

gists, general practitioners and a patient organization. Atherosclerosis. 2011;218(2):272–80.

14. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolemia: screening needs a fresh approach. BMJ. 2007;335(7628):1007-8.

15. National Cholesterol Education Program: report of the Expert Panel of Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents Pediatrics. 1992;89(3):525–84.

16. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL TK. American Heart Association. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. Circulation. 2003;107(11):1562–6.

17. Mata P, Alonso R, González-juanatey JR, Badimón L, Ruiz A, Muñoz MT, et al. Diagnóstico y tratamiento de la Hipercolesterolemia Familiar en España: Documento de Consenso. Fundación Hipercolesterolemia Familiar. Semergen, editor. 2014.

18. Braamskamps M, Kuster D, Avis H, Wijburg F, Kastelein J, Wiwgman A. Patients with Familial Hypercholesterolemia who initiated statin treatment in childhood are at lower risk for CHD then their affected parents. Circulation. 2013;128:a17837.

19. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman, et al. Ten-years follow-up after initiation of statin therapy in children with familial. JAMA. 2014;312(10):1055–77.

20. Araujo MB, Botto PM MC. Use of ezetimibe in the treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. An Pediatr. 2012; 77:37–42.

21. Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, Refsum H OL. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. J Pediatr. 1996;129:42–9.

22. Davinson M. The efficacy of colesevelam HCl in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in pediatric and adult patients. Clin Ther. 2013;35:1247–52.

23. Wierzbicki AS, Humphries SE MR. Guideline Development Group. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. BMJ.2008;337:a1095.

24. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents : Summary Report. Pediatrics. 2011;128:S213–56.

25. Langslet G. Screening methods in the diagnosis and assessment of children and adolescents with familial hypercholesterolemia. 2013; 1061–6.