

Tratamiento general de las hiperlipoproteinemias

MARIA TERESA MUÑOZ CALVO*

INTRODUCCION

La aterosclerosis es un proceso lento, que afecta a las arterias de mediano y gran calibre. Su etiología es multifactorial, influyendo en su desarrollo numerosos factores endógenos y exógenos (1, 2). Los diferentes estudios epidemiológicos han demostrado la existencia de una serie de características individuales que aparecen estadísticamente asociadas con el desarrollo de la enfermedad coronaria. Son los denominados *factores de riesgo* (3). En la edad pediátrica los principales son: la hiperlipoproteinemia (HPL), la hipertensión arterial y la obesidad; se añade a éstas, en la adolescencia, el hábito tabáquico (4, 5).

Los niveles elevados de colesterol total (CT) son un factor de riesgo primordial para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares (ECV) (6). La HPL y, más específicamente, la elevación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), son una condición casi esencial para la progresión acelerada de la aterogénesis (7, 8).

El objetivo del tratamiento de las HPL en los niños y adolescentes será mejorar los niveles de C-LDL y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) (9), para evitar la aparición y en su caso facilitar la regresión de las lesiones ateroscleróticas.

BASES FISIOLÓGICAS DE LA DIETA

La dieta es un factor exógeno y modificable importante, que influye

sobre los niveles plasmáticos de CT y grasas (10). Diversos estudios han demostrado que el consumo de grasa de una población guarda relación directa con los niveles de CT plasmático hallados y con la incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica (CI) (11).

Los factores dietéticos que pueden alterar los lípidos y lipoproteínas son:

- Calorías totales.
- Colesterol.
- Grasas: saturadas, monoinsaturadas y poliinsaturadas.
- Hidratos de carbono.
- Fibras.

Calorías totales

Las dietas hipercalóricas (12) estimulan la producción hepática de los triglicéridos y del colesterol unido a las lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL). Numerosos estudios han confirmado, en sujetos obesos (12) que la pérdida de peso mediante dietas hipocalóricas va acompañada de un descenso del CT y de los triglicéridos y un incremento del C-HDL.

Colesterol

Diversos trabajos experimentales y epidemiológicos han demostrado que las dietas ricas en colesterol elevan los niveles de colesterolemia, existiendo una relación directa de ésta con la incidencia de aterosclerosis coronaria (13). Sin embargo, hay que considerar la individualidad de las respuestas ya que

* Unidad de Crecimiento, Endocrinología y Metabolismo. Hospital Infantil «Niño Jesús». Madrid.

* Conferencia pronunciada en el IV Memorial Profesor «Guillermo Arce».

no todos los sujetos lo hacen en la misma proporción. El consumo diario de colesterol no debe sobrepasar los 300 mg./día o 100 mg./1.000 Kcal. al día.

Grasas

Existe una relación estrecha entre el contenido y la cantidad de grasa de la dieta y la concentración de CT plasmático.

Acidos Grasos Saturados (AGS)

Están presentes en la mayoría de las dietas. Todas las grasas animales, con excepción de la procedente de los pescados, son saturadas. En el reino vegetal el aceite de coco es rico en AGS. La ingesta de AGS se relaciona positivamente con un incremento del CT y C-LDL, y con un aumento de la incidencia de CI, pero sólo son los de cadena media (entre 12 y 16 átomos de carbono) los que la modifican (14). Los AGS de más de 12 átomos de carbono no alteran la colesterolemia a excepción del ácido butírico, que se encuentra presente en la mantequilla. No deben sobrepasar el 10 % del total de las calorías totales en la población general.

Acidos Grasos Poliinsaturados (AGP)

Son ácidos grasos esenciales con dos o más dobles enlaces que nuestro organismo no puede sintetizar, por lo cual deben estar incorporados a la dieta, ya que son constituyentes de las membranas celulares y precursores de las prostaglandinas (15). Existen dos tipos: n-3 y n-6. Los n-3, representados por el ácido linolénico y el eicosapentanoico, están presentes en la grasa de los pescados azules, que a su vez proceden del fitoplacton y tienen acción preferente sobre los triglicéridos produciendo una disminución de la síntesis de C-VLDL. Los n-6, representados por el ácido linoléico y el araquidónico, disminuyen el

CT y C-LDL (16). Los AGP no deben sobrepasar el 10 % del total de las calorías. Se ha demostrado que las cantidades elevadas de AGP en la dieta son perjudiciales para la salud, debido a la posibilidad de alterar las membranas celulares, la producción de litiasis biliar y la disminución del C-HDL.

Acidos Grasos Monoinsaturados (AGM)

El principal monoinsaturado es el ácido oleico (17). Es muy abundante en la naturaleza, tanto en el reino animal como en el vegetal (aceite de oliva). Tradicionalmente se los consideró neutros sobre el metabolismo del colesterol; sin embargo se ha comprobado que disminuyen el CT y aumentan el C-HDL.

HIDRATOS DE CARBONO (HC)

Las dietas ricas en HC (18) pueden aumentar los triglicéridos plasmáticos de manera aguda y transitoria. Transcurridas varias semanas, los triglicéridos y el C-VLDL tienden a los valores basales, aunque se mantenga la misma ingesta de HC. El efecto sobre el descenso del C-HDL se relaciona más con la ganancia ponderal inducida por dietas ricas en HC que por un efecto directo de éstos.

FIBRA

En los últimos años se ha demostrado que las dietas ricas en fibra disminuyen el CT, atribuible al C-LDL, sin observarse cambios en el C-HDL y triglicéridos (19).

Entre los diversos tipos de fibra, la llamada soluble (pectinas y gomas) es la de mayor poder hipocolesterolemizante; las legumbres proporcionan fibra soluble. Otros elementos, tales como los cereales, verduras y frutas, son a su vez también ricos en fibra.

FARMACOS

Vamos a exponer los fármacos llamados de primera línea, sus indicaciones y la experiencia pediátrica con ellos (20, 21) (Figura 1).

1. *Resinas quelantes de ácidos biliares: colesteramina y colestipol*

Son los más recomendados y utilizados en pediatría para el tratamiento de las HPL primarias.

Su mecanismo de acción, se realiza a través de la conjugación con ácidos biliares en el tránsito intestinal interrumpiendo la circulación enterohepática; de este modo las pérdidas fecales de ácidos biliares y colesterol se elevan 3 a 15 veces por encima de lo normal. Secundariamente se produce un aumento de los receptores LDL, que incrementa el catabolismo de las LDL. A la vez, el hígado compensa sus requerimientos

aumentando la actividad de la hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA R), que aumenta la síntesis de colesterol en el hígado (22). Provoca descensos del CT y C-LDL (un 20-25 % según los valores basales). Entre los efectos secundarios destacan: mal sabor, flatulencia, estreñimiento y malabsorción de las vitaminas liposolubles y del ácido fólico. La dosis de colesteramina recomendada es de 150 mg/Kg/día, debiendo incrementar a 350 mg/Kg/día e incluso a 500 mg/Kg/día, según la tolerancia. La dosis de colestipol será 1,25 veces mayor.

2. *Fibratos*

Los derivados del ácido fibrico son: bezafibrato, fenofibrato, ciprofibrato y gemfibrocil. En pediatría se han utilizado sólo el fenofibrato y el bezafibrato (23). El mecanismo de acción se logra

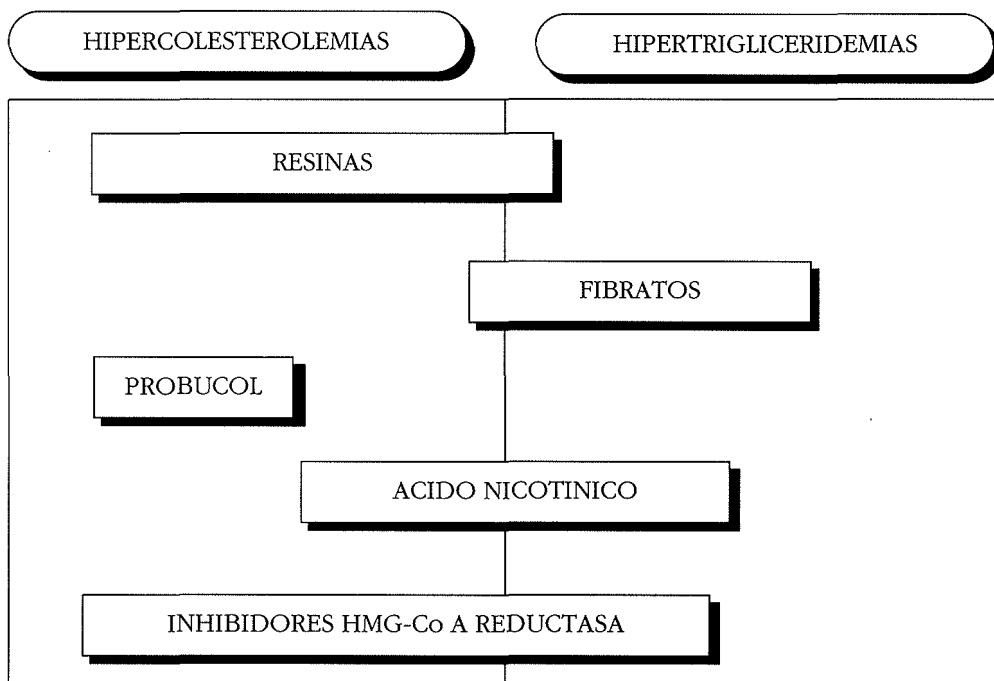


Fig. 1. *Fármacos indicados en el tratamiento de las HPL.*

mediante la disminución de las concentraciones sanguíneas de triglicéridos y C-VLDL; esto se produce inhibiendo su síntesis en el hígado, y a nivel periférico acelerando el catabolismo de las VLDL ya que potencian los efectos de las lipoproteín-lipasa del endotelio vascular (23). Son fármacos hipotrigliceridemiante fundamentalmente. Los efectos secundarios son mínimos: molestias gastrointestinales y aumento de las transaminasas y fosfatasa alcalina. La dosis de fenofibrato es de 5 mg/Kg/día y la de bezafibrato de 10-20 mg/Kg/día, se provoca un descenso del CT de un 22 % y un ascenso del C-HDL del 15 %.

3. *Probucol*

Su efecto hipocolesterolemiante se explica, tanto por el aumento del catabolismo del C-LDL mediante un mecanismo no receptor dependiente, como por la inhibición de la oxidación de las LDL y, su depósito subsiguiente en las células endoteliales de los vasos, significando el primer paso para la formación de la placa de ateroma (24). Tiene una absorción variable, pudiendo acumularse en el tejido adiposo incluso varios meses después de haber interrumpido su administración. Presenta buena tolerancia, con efectos escasos secundarios. La dosis utilizada en niños es de 10 mg/Kg/día, consiguiendo una disminución del Ct y C-LDL, entre 10-25 % y de la apo B del 25 %.

4. *Acido nicotínico*

Produce la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo, con lo cual disminuyen los ácidos grasos circulantes y el hígado reduce significativamente la síntesis de triglicéridos y C-VLDL (21). Tiene algunos efectos secundarios importantes: vasodilatación general mediado por prostaglandinas, alteración de la función hepática, y otros de menor relieve. La dosis recomendada en

niños es de 50-1000 mg/Kg/día (21). Produce disminución del CT, C-LDL y triglicéridos, e incremento de los niveles de C-HDL₂. También puede disminuir los niveles de lipoproteína (a).

5. *Inhibidores de la HMG-CoA reductasa*

Tal como indica su nombre genérico, provoca la inhibición de la síntesis hepática del colesterol. Dicha acción es competitiva, reversible y altamente específica. De manera compensadora, se produce un aumento del número de receptores hepáticos LDL (25). Su empleo debe reservarse en pediatría para el tratamiento de las formas graves de hipercolesterolemia familiar. En el tipo llamado receptor LDL deficiente, estos fármacos actúan estimulando el único gen normal del receptor LDL hasta niveles de actividad muy elevados. Por el contrario, en la variedad receptor LDL negativo son ineficaces dichos medicamentos. Entre los efectos secundarios se describen: aumento de las transaminasas, mialgias y cataratas. La respuesta a estos fármacos es dosis dependiente (25). En pediatría se utiliza a 2 mg/Kg/día, comenzando con una dosis de 20 mg/día (lovastatina) y, según la respuesta bioquímica, se incrementa hasta 80 mg/día.

INDICACIONES TERAPEUTICAS

1. *Recomendaciones dietéticas*

Los diferentes Comités de Nutrición, han realizado las siguientes puntualizaciones:

1.1. Por debajo de los 2 años no es necesario ni prudente la restricción de grasas o calorías en la dieta de un niño sano; y la lactancia materna debe constituir la alimentación óptima desde el punto de vista nutricional.

1.2. Por encima de los 2 años es conveniente modificar la dieta del niño,

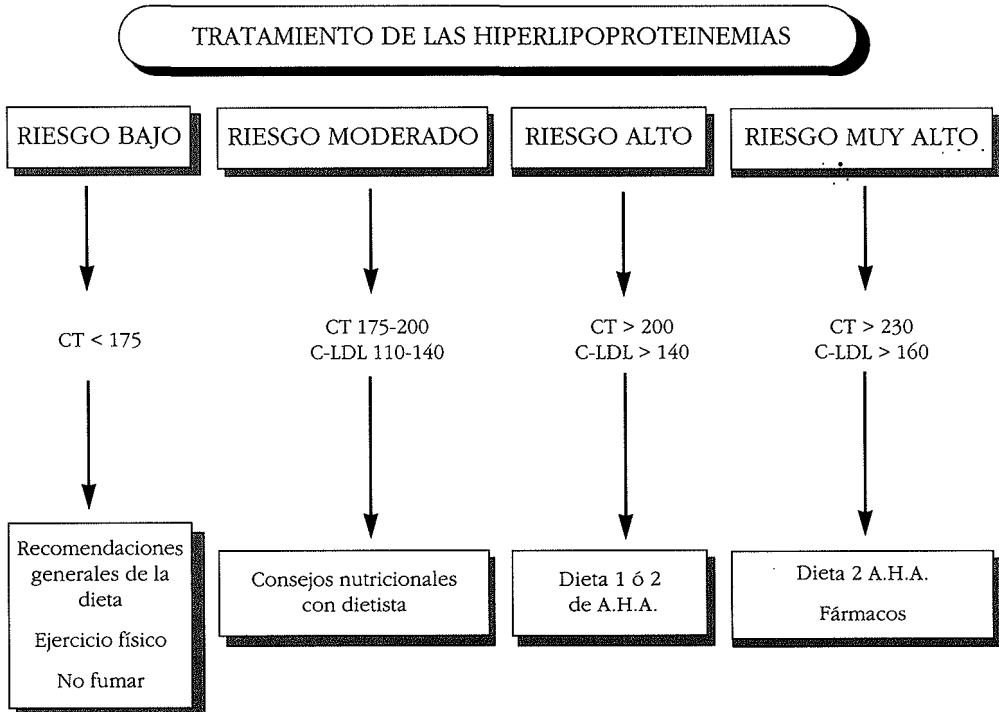


FIG. 2. Tratamiento de las hiperlipoproteinemias.

(A.H.A. = American Heart Association)

(CT = Colesterol total, C-LDL = colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, ambos expresados en mg/dl).

reduciendo la grasa a un 30 % del total de las calorías; los AGS no serán más de 10 % de aquélla, y el aporte de colesterol será menor de 300 mg/día.

1.3. Durante toda la infancia y adolescencia es esencial un aporte adecuado de energía y nutrientes para que el crecimiento sea normal (26).

1.4. La American Health Foundation (AHF) (27) considera que la actitud a seguir ante una HPL dependerá de las categorías de riesgo: (Figura 2).

- *Riesgo Bajo*: CT < 175 mg/dl.
 - Recomendaciones generales de la dieta.
 - Determinación de CT cada 3 ó 5 años, si su historia familiar cambia o desarrolla factores de riesgo cardiovas-

cular (obesidad, hipertensión arterial, tabaquismo, anticonceptivos).

- *Riesgo Moderado*:
 - CT 175-200 mg/dl.
 - C-LDL 110-140 mg/dl.
 - Se descartarán HPL secundarias.
 - Consejos nutricionales al niño y a su familia, realizados en colaboración con un dietista.
- *Riesgo Alto*:
 - CT > 200 mg/dl
 - C-LDL > 140 mg/dl
 - Consejos nutricionales más estrictos.
 - Si después de 3 meses, los valores bioquímicos no han disminuido, se recomendará la dieta 1 de la American Heart Association (AHA) (19), o bien iniciar la dieta 2 (Tabla I).

TABLA I

DIETA DE LA AMERICAN HEART ASSOCIATION
(Referencia: American Heart Association. Dietary treatment of Hypercholesterolemia:
A manual for patients. Dallas TX: A.H.A. 1988).

NUTRIENTE	DIETA 1		DIETA 2	
	% calorías	gr/1.000 Kcal.	% calorías	gr/1.000 Kcal.
PROTEINAS	10-20 %	25-50	10-20 %	25-150
C.H.O.	50-60 %	125-150	50-60 %	125-150
GRASAS	< 30 %	< 33	< 30 %	< 33
*A.G.S.	< 10 %	< 11	< 7	< 8
*A.G.P.	> 10 %	> 11	> 10	> 11
*A.G.M.	10-15 %	11-17	10-15 %	11-17
COLESTEROL	< 300 mg/día	100 mg/1.000 Kc.	< 200 mg/dl.	67 mg/1.000 Kc

- *Riesgo muy alto:*
 - CT > 230 mg/dl
 - C-LDL > 160 mg/dl
 - Apo B > 100 mg/dl.
- Destacar la existencia de un componente genético importante.
- Comenzar con la dieta 2 de la AHA.
- Si a los 6-12 meses no se observa mejoría analítica se considerará el tratamiento farmacológico.

2. Empleo de Fármacos

Se valorará en los niños mayores de 3 años, teniendo siempre en cuenta la efectividad y los mínimos efectos secundarios, así como la aceptación por el niño y su familia. El fármaco de elección lo constituyen las *resinas quelantes de los ácidos biliares* (22), a las dosis recomendadas. La valoración del tratamiento se realizará cada 3 meses durante el primer año, y cada 6 meses posteriormente, con determinaciones de peso, talla CT, triglicéridos, fracciones lipoproteicas y, en casos necesarios, de vitaminas liposolubles, vitamina B12 y metabolis-

mo del hierro. Como fármaco alternativo puede utilizarse el *probucol* (24), por sus mínimos efectos secundarios, así como por su acción antioxidante. Si a los 6 meses el patrón lipoproteico no desciende lo esperado habrá de valorarse la adición de un segundo fármaco: *resinas más probucol*. Si hay aumento de los niveles de triglicéridos se añadirá *fenofibrato o bezafibrato* (23).

En el caso de la HPL heterocigota grave o monocigota (receptor deficiente) se pensará en tratar con *inhibidores de la HMG-CoA reductasa* (25).

MARCADORES FUTUROS DE LA ATROSCLEROSIS

La biología molecular ha comenzado a aplicar las técnicas de identificación y caracterización de los genes que controlan la síntesis y estructura de las apolipoproteínas (28). La apolipoproteína B es la principal proteína de las LDL. Existen dos formas: una, procedente del hígado (B100) y otra, del intestino delgado (B48). La forma hepática es la responsable del reconocimiento de las LDL

por sus receptores. El gen de la apo B se ubica en el brazo corto del cromosoma 2 y codifica las dos formas de apolipoproteínas. La apolipoproteína A1 es la más abundante entre las que constituyen las de alta densidad. Su gen está localizado en el cromosoma 11.

La apoproteína E es un componente importante de las VLDL y en menor cuantía de las HDL. La apoproteína C se distribuye en los quilomicrones, VLDL y HDL. Los genes correspondientes a la apoproteína E, CI y CII han sido localizados en el brazo largo del cromosoma 19. En éste también se sitúa el gen del

receptor de apo B-100, E, que condicionaría la HPL familiar.

Por último, la lipoproteína a [lp (a)] (29) parece ser un factor aterogénico independiente. Es una lipoproteína compuesta de una molécula de apo B100 unida a través de un puente disulfuro a una glicoproteína con peso molecular de 280.000 daltons. Es probable que la lp (a) recabe enorme atención en los próximos años, como factor de riesgo independiente para la aterosclerosis. Asimismo, el análisis de los genes de las apolipoproteínas tendrá implicaciones clínicas de gran interés.

BIBLIOGRAFIA

- BERENSON, G. S.; SRINIVASAN, S. R.; FREEDMAN, D. S.; RADHAKRISHNAMURTHY, B.; DALFERES, E. R.: *Review: Atherosclerosis and its evolution in childhood*. Am. J. Med. Sci. 1987. 294: 429-440.
- STEINBERG, D.; WITZTUM, J. L.: *Lipoproteins and Atherogenesis*. Current Concepts. JAMA. 1990. 264: 3047-3052.
- KANNEL, W. B.: *Factors of risk in coronary heart disease; three decade follow-up experience of Framingham Study*. Hipertensión y Arterioesclerosis. 1989. 2: 77-86.
- MUÑOZ CALVO, M. T.: *Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia*. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma. Madrid. 1991.
- CHRISTENSEN, B.; GLUECK, C.; KWITEROVICH, P.; DE GROOT, I.; CHASE, G.; HEIJS, G.; MOWERY, R.; TAMIR, I.; RIFKIND, B.: *Plasma cholesterol and triglyceride distributions in 13.665 children and adolescents: The Prevalence Study of The Lipids Research Clinics Program*. Pediatr. Res. 1980. 14: 194-202.
- LOPEZ, D.; PLAZA, I.; MUÑOZ, M. T.; MADERO, R.; OTERO, J.; HIDALGO I.; BAEZA, J.; CEÑAL, M. J.; COBALEDA, A.; PARRA, I.; RUIZ-JARABO, C.; DOMINGUEZ, J.: *Estudio de Fuenlabrada: Lípidos y lipoproteínas en niños y adolescentes*. An Esp. Pediatr. 1989. 31: 342-349.
- NEWMAN, T. B.; BROWNER, W. S.; HULLEY, S. B.: *The case against childhood cholesterol screening*. JAMA. 1990. 264: 3039-3043.
- BERENSON, G. S.; SRINIVASAN, S. R.; HUNTER, S. M.; NICKLAS, T. A.; FREEDMAN, D. S.; SHEAR, C. L.; WEBBER, L. S.: *Risk factors in early life as predictors of adult heart disease: The Bogalusa Heart Study*. Am. J. Med. Sci. 1989. 289: 141-151.
- MUÑOZ, M. T.; ARGENT, J.: *Colesterol y aterosclerosis en la infancia*. An. Esp. Pediatr. 1990; 33: 203-212.
- GRUNDY, S. M.; BARRETT-CONNOR, E.; RUDEL, L. L.; MIETTINEN, T.; SPECTOR, A. A.: *Workshop on the impact of dietary cholesterol on plasma lipoproteins and atherogenesis*. Arteriosclerosis. 1988. 8: 95.
- KWITEROVICH, P. O.: *Pediatric implications of heterozygous familial hypercholesterolemia. Screening and dietary treatment*. Arteriosclerosis. 1989. 9 (suppl. 1): 91-105.
- SARRIA, A.: *Recomendaciones dietéticas e hipercolesterolemia en niños*. An. Esp. Pediatr. 1990. 32: 95-98.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC COMMITTEE ON NUTRITION: *Indications for cholesterol testing in children*. Pediatrics. 1989. 1: 141-142.
- BONANOME, A.; GRUNDY, S.: *Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels*. N. Engl. J. Med. 1988. 318: 1244-1248.
- MATTSON, F. H.; GRUNDY, S. M.: *Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in men*. J. Lipid. Res. 1985. 26: 194-202.
- BECKER, N.; ILLINGWORTH, D. R.; ALAUPOVIC, P.; CONNOR, W. E.; SUNDBERG, E. E.: *Effects of saturated, monounsaturated and omega-6 polyunsaturated fatty acids on plasma lipids, lipoproteins and apoproteins in humans*. Am. J. Clin. Nutr. 1983. 37: 355-360.

17. GRUNDY, S. M.: *Monounsaturated fatty acids, plasma cholesterol and coronary heart disease*. Am. J. Clin. Nutr. 1987. 44: 1168-1175.
18. HALLFRISCH, J.; WEST, S.; FISHER, C.; REISER, S.; MERTZ, W.; PRATHER, E. S.; CANARY, J. J.: *Modification of the United States diet to effect changes in blood lipids and lipoprotein distribution*. Atherosclerosis. 1985. 57: 179.
19. AMERICAN HEART ASSOCIATION DIETARY TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLEMIA. *A handbook for counselors*. Dallas, TX: American Heart Association. 1988.
20. ILLINGWORTH, D.; BACON, S.: *Treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia with lipid-lowering drugs*. Arteriosclerosis. 1989. 9 (suppl. 1): 121-134.
21. STEIN, E. A.: *Treatment of familial hypercholesterolemia with drugs in children*. Arteriosclerosis. 1989. 9 (suppl. 1): 145-151.
22. GLUECK C. J.; MELLIES, M. J.; DINE, M.; PERRY, T.; LASKARZEWSKI, P.: *Safety and efficacy of long-term diet and diet plus bile-binding resin cholesterol a lowering therapy in 73 children heterozygous for familial hypercholesterolemia*. Pediatrics. 1986. 78: 338-348.
23. WEELER, KAH; WEST, R. J.; LLOYD, J. K.; BARLEY, J.: *Double blind trial of bezafibrate in familial hypercholesterolemia*. Arch. Dis. Child. 1985. 60: 34-37.
24. DALMAU, J.; MONTERO, C.; GILSANZ, A.; BRETO, M.: *Hipercolesterolemia primaria IIa: eficacia del tratamiento con dieta y/o probucol en la edad pediátrica*. Rev. Esp. Pediatr. 1990. 46: 107-112.
25. UAUY, R.; VEGA, G. L.; GRUNDY, S. M.; BILHEIMER, D. M.: *Lovastatin therapy in receptor-negative homozygous familial hypercholesterolemia: Lack of effect on low-density lipoprotein concentrations or turnover*. J. Pediatr. 1988. 113: 387-392.
26. LIFSCHITZ, F.; MOSES, N.: *Growth failure. A complication of dietary treatment of hypercholesterolemia*. Am. J. Dis. Child. 1989: 143: 537-542.
27. WYNDER, E. L.; BERENSON, G. S.; STRONG, W. B.; WILLIAMS, C.; HALEY, N. J.; NICKLAS, T. A.; MANCINI, M.; OKUNI, M.: *An American Health Foundation Monograph Coronary Artery Disease Prevention: Cholesterol, a pediatric perspective*. Prev. Med. 1989. 18: 327-409.
28. LI, W. H.; TANIMURA, M.; LUO, C. C.; DATTA., S.; CHAN, L.: *The apolipoprotein multigene family: biosynthesis, structure-function relationships, and evolution*. J. Lip. Res. 1988. 29: 245-271.
29. SANDKAMP, M. FUNIKE, H.; SCHULTE, H.; KHOLER, E.; ASSMANN, G.: *Lipoprotein (a) is a independent risk factor for myocardial infarction at a young age*. Clin. Chem. 1990. 36: 20-23.