

¿Qué hacemos con el colesterol de nuestros niños?

Zer egiten dugu gure haurren kolesterolarekin?

Y. Albisu

Unidad de Endocrinología Pediátrica,
Servicio de Pediatría, Hospital Infantil
Ntra. Sra. de Aránzazu, Donostia.

Correspondencia: Dr. Y. Albisu, Servicio de
Pediatría, Hospital Infantil Ntra. Sra. de
Aránzazu, Apartado Correos 477, 20080
Donostia.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es la patología más frecuente de las arterias coronarias y la causa principal de cardiopatía isquémica. La aterosclerosis es un proceso patológico complejo, multifactorial y aún misterioso en el que han sido implicados más de 200 factores de riesgo. Son clásicos los estudios sobre los hallazgos necrópsicos de los soldados muertos en la guerras de Corea y Vietnam^(1,2), donde se puso de manifiesto la frecuencia y severidad de las lesiones coronarias.

En el estudio Bogalusa se comprobó una estrecha correlación, entre la presencia de estrías grasas aórticas y los valores *ante-mortem* de LDL- colesterol y el colesterol total, en fallecidos jóvenes (edad media a la muerte 18 años)⁽³⁾. En la actualidad, hay consenso en que el proceso aterosclerótico se inicia en la infancia, progresa lentamente a lo largo de la 2ª y 3ª décadas de forma asintomática para manifestarse, clínicamente, a partir de la 4ª década de vida.

Los avances en el conocimiento del papel del colesterol en el desarrollo de la patología cardiovascular, y la accesibilidad para la dosificación de las lipoproteínas, han puesto al pediatra en la tesitura de interrogarse, si entre los numerosos servicios preventivos que brinda a sus pequeños pacientes, no debe incluir la «cardiología preventiva».

Un factor capital a la hora de valorar los niveles de colesterol de los niños y tomar decisiones, es lo que se conoce como «alienamiento» o «tracking». Este concepto, expresa la manera en que una variable biológica, es susceptible de mantener con el tiempo, su rango en la distribución de los valores. Habitualmente se mide por la permanencia en un determinado percentil a lo largo de la vida.

El coeficiente de correlación de un pun-

to con relación a otro es una medida del grado de alineamiento. En el estado actual de nuestros conocimientos, no se puede precisar el riesgo de enfermedad coronaria en la edad adulta en relación al nivel de colesterol en la infancia. Varios grandes estudios^(4,5) nos han facilitado información sobre el alienamiento de los valores del colesterol plasmático y la evolución de los marcadores de riesgo de enfermedad coronaria. En el estudio Bogalusa⁽⁴⁾ el alineamiento se estudió durante 12 años a partir de los 9-14 años: la mitad de los que presentaban valores de colesterol total superiores al P75 los seguían manteniendo. En el estudio Muskatine⁽⁵⁾ donde siguieron el alineamiento de, aproximadamente, 2.500 sujetos hasta la edad de 30 años: un 62% de los que presentaban valores superiores al P75 de colesterol total, los siguieron manteniendo y un 43% de los que sus valores eran superiores al P90.

El coeficiente de correlación entre los valores de colesterol medidos a los 7/8 años y 20-25 años fue de 0,56 y 0,64 para varones y mujeres respectivamente. Por otro lado, una proporción significativa de jóvenes adultos con hipercolesterolemia, tenían valores normales de colesterol en la infancia. Los autores del estudio, llegaron a la conclusión de que entre el 25-50% de la variabilidad de los niveles de colesterol total y LDL - colesterol del adulto, podría explicarse por sus niveles pediátricos. Holtzam⁽⁶⁾ ha calculado la probabilidad de que un niño con hipercolesterolemia desarrolle una enfermedad coronaria antes de los 60 años. Solamente el 13% de los niños hipercolesteronémicos está predestinados a padecer una coronariopatía precoz.

A la hora actual, el gran problema es contestar adecuadamente a la pregunta ¿es necesario que dosifiquemos el colesterol de nuestros niños? Veamos las diferentes posturas que podemos adoptar.

OPCIONES ANTE UN SCREENING DE COLESTEROL

1ª Opción: No hacer screening

Basando esta decisión en que:

- No disponemos, todavía, de suficiente información para definir con claridad el punto de corte, a partir del cual, se considera elevado el nivel de colesterol en los niños.
- El exceso de riesgo asociado con un valor elevado de colesterol en la infancia es pequeño⁽⁷⁾.
- De los que presentan colesterol elevado, muy pocos van a necesitar tratamiento y no disponemos de protocolos terapéuticos bien controlados y estandarizados.
- No está garantizado que los que reciben terapias hipolipemiantes vivan más años, pueden sucumbir a otras causas de muerte (accidentes, cáncer).

Una variante de esta estrategia es dirigir los esfuerzos a aconsejar una dieta, tipo dieta mediterránea con menor tasa de grasa saturada y a combatir otros conocidos factores de riesgo de enfermedad coronaria precoz, como el tabaquismo, hipertensión, obesidad, diabetes, sedentarismo, etc. En una palabra, asesorar a las familias para la adquisición de hábitos de vida saludable, teniendo en cuenta que la modificación de las costumbres de vida en la infancia es posible, y poco menos que imposible en la adolescencia.

Una ventaja adicional de esta postura es que evitamos estigmatizar al niño. No ha sido cuantificado el impacto psicológico para el niño y la familia de etiquetarlo, a edad temprana, de «a riesgo» de enfermedad coronaria en la etapa adulta, con el agravante añadido de que cuando sea adulto, afortunadamente, puede no padecerla dado el mal tracking de los valores del colesterol. Sin embargo, como inconveniente, está el hecho de que, con la sola intervención die-

tética, disminuyendo grasa total y saturada, se consiguen moderados descensos del LDL-colesterol (3,5 mg/dl en 3 años)⁽⁸⁾.

2ª Postura: hacer screening a todos los niños

Los partidarios de esta postura aducen diversas ventajas:

- Identificación, virtualmente, de todos los niños con anormalidades en sus lípidos, incluidos los niños con hipercolesterolemia familiar heterocigota, grupo que sería el más beneficiado de la instauración de una dieta y tratamiento precoz.
- Facilidad para la práctica de un screening general, aprovechando la frecuencia, en esta etapa infantil, de la consulta médica en contraste con la casi ausencia de la misma en la pubertad y/o adolescencia.
- La identificación de un niño con colesterol elevado facilita la identificación de sus progenitores que pueden ignorar su situación. El 72% de los padres de niños con niveles de colesterol superiores a 200 mg/dl, encontrados al azar, presentaban hipercolesterolemia y/o hipertriglicerinemia desconocida para ellos⁽⁹⁾.

3ª Postura: Screening selectivo

A) Hijos de padres con colesterol elevado

Basándonos en que los valores del colesterol de los niños están estrechamente relacionados con los valores de sus padres. Si ambos progenitores tienen menos de 200 mg/dl de colesterol, es muy improbable que su hijo tenga más de 200 mg/dl. Por otro lado, los padres con niveles elevados tienen muchas más probabilidades de tener hijos con niveles elevados. Por ej., si un progenitor tiene más de 240 mg/dl de colesterol, las probabilidades de que su hijo tenga un colesterol > 200 mg/dl, es 13 veces superior

al de un hijo de padres con niveles bajos de colesterol. En contra de esta opción, está el hecho comprobado de que si seleccionamos, exclusivamente, a los hijos que tienen uno o ambos progenitores con valores de colesterol superiores a 240 mg/dl, identificaríamos sólo al 50% de los niños con colesterol superior a 200 mg/dl⁽¹⁰⁾.

B) Niños con historia familiar de hipercolesterolemia y/o coronariopatía precoz

En 1992 la Academia Americana de Pediatría (AAP)⁽¹¹⁾ recomendó un screening selectivo del nivel de colesterol a todos los niños mayores de 2 años identificados por tener historia familiar de enfermedad vascular prematura y/o hiperlipidemia. De acuerdo con estas recomendaciones, el screening incluye los siguientes grupos: 1) niños cuyos padres y/o abuelos tienen historia de enfermedad vascular antes de los 55 años y 2) niños cuyos padres presentan hipercolesterolemia. Sin embargo, diversos estudios sugieren que este abordaje del problema no es efectivo⁽¹²⁻¹⁴⁾. Pimrose y cols.⁽¹⁴⁾ en niños entre los 12-15 años, estimaron que la historia familiar positiva tiene una sensibilidad del 33,2% y una especificidad del 71,5% para identificar a los niños con colesterolemia superior a 200 mg/dl. Estos datos cuestionan seriamente, la efectividad de un programa de screening para hipercolesterolemia, limitado exclusivamente a los hijos de padres con historia familiar de hipercolesterolemia y/o coronariopatía precoz.

Recientemente el Comité de Nutrición de la AAP⁽¹⁵⁾ reiteró su recomendación de que los niños, mayores de 2 años, con una historia familiar de hipercolesterolemia y/o coronariopatía precoz debían someterse a un cribado de determinación del colesterol.

Estas recomendaciones chocan con las del Colegio Americano de Médicos que no recomiendan la medida del colesterol sanguíneo hasta los 25-30 años en varones y 35-

40 años de edad en mujeres, salvo que la historia o la exploración clínica sugieran un trastorno familiar de las lipoproteínas o al menos dos factores de riesgo de enfermedad coronaria⁽¹⁶⁾. Una valoración de las causas de esta llamativa discrepancia ha sido motivo de una reciente publicación⁽¹⁷⁾ en la que los autores lo achacan a la diferente calidad y cantidad de las pruebas en que se apoyan los Comités para extraer sus recomendaciones. A la luz de las pruebas aportadas por las instituciones, se inclinan abiertamente por las recomendaciones dictadas por el Colegio Americano de Médicos.

C) Hijos de progenitores con hipercolesterolemia familiar heterocigota

La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HF), es uno de los trastornos metabólicos, más frecuente, debido a un solo gen. Se transmite con carácter autosómico recesivo. La probabilidad de transmisión padre-hijo es del 50% y se estima que afecta, aproximadamente, a una de cada 500 personas de la población general. El trastorno se caracteriza por una absoluta o relativa falta de receptores de la LDL, principalmente en el hígado, lo que secundariamente se traduce en una elevación plasmática de LDL-colesterol circulante. En la actualidad, se han identificado más de 300 alteraciones del gen responsable, desde mutaciones puntuales a grandes deleciones. Este número tan elevado de mutaciones diferentes ha complicado la confirmación por biología molecular del diagnóstico de HF. El diagnóstico de HF no es sencillo en los niños, al no disponer de un punto preciso de corte para el colesterol total o el LDL-colesterol, a partir del cual, se puede hacer el diagnóstico⁽¹⁸⁾. En la HF no tratada, el riesgo de infarto antes de los 60 años, es del 50% en hombres y del 33% en mujeres. Desgraciadamente, como señala un reciente trabajo⁽¹⁹⁾, sólo son diagnosticados la cuarta parte antes de alcanzar la 3ª década de la

vida, de forma que la mayor parte de los pacientes se ven privados de un tratamiento precoz que reduzca su riesgo coronario.

El conocimiento, mediante biología molecular, del defecto genético de un individuo con HF nos aporta indudables beneficios. En primer lugar, confirma, definitivamente, el cuadro y hace que el diagnóstico de los otros miembros de la familia sea simple y firme, basta con detectar el mismo defecto en el gen. Por otro lado, nos ayudará al conocimiento de las relaciones genotipo/fenotipo, relación tipo mutación con la severidad clínica o grado de respuesta al tratamiento, optimizando el mismo y mayor precisión a la hora de prestar consejo genético. El conocimiento de las mutaciones más frecuentes según el origen de las poblaciones, es una poderosa herramienta para el diagnóstico y tratamiento del proceso. Aragón se ha convertido en la primera región española que dispone de un mapa genético de las mutaciones responsables de la HF. Este primer mapa ha permitido comprobar que los aragoneses que padecen HF heterocigota y que tienen el mismo origen geográfico, presentan mutaciones idénticas, lo que facilita y asegura sin error, su diagnóstico. Se pretende, gracias a los esfuerzos de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar, para este año 2000, contar con un mapa preliminar similar de todo el país, mediante el análisis de 1.200 muestras realizado en el departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza⁽²⁰⁾.

CONCLUSIONES

Cualquier programa de screening, antes de ser recomendado para su adopción, requiere una fuerte evidencia de que los beneficios superan a los riesgos. El grado de alienamiento del nivel de colesterol, no es suficiente por sí mismo, para aconsejar un

programa de screening para toda la población. Se necesitan más estudios para indicar la edad adecuada a la que se debe realizar la primera determinación del colesterol y frecuencia de la misma. No hay evidencia de que sea más fácil reducir el nivel de colesterol en la infancia que en la edad adulta. No se ha demostrado, que la reducción del nivel de colesterol en la infancia, sea más efectiva para prevenir la enfermedad coronaria que su reducción a partir de los 20 años.

La finalidad principal del screening es identificar a los niños que pueden beneficiarse de un tratamiento específico que reduzca sus niveles de colesterol. A nuestro juicio, el diagnóstico precoz de la HF es la primera etapa de la «cardiología preventiva», que debe ser cubierta por el pediatra. Identificar a todos los hijos de progenitores con HF, que han heredado la enfermedad, para la que disponemos de tratamiento efectivo que mejora substancialmente su sombrío pronóstico cardiovascular. En nuestra provincia de Guipúzcoa, hay aproximadamente 70.000 niños menores de 14 años, de forma que, unos 140 estarán afectados de HF y en su identificación precoz, debemos consumir nuestros esfuerzos, en conjunción con los endocrinólogos de adultos y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar, mediante el estudio de todos los hijos de pacientes de HF. El conocimiento del mapa genético de la HF en nuestra provincia, será la herramienta básica para conseguir este logro.

Consideramos que la determinación del nivel de colesterol, en la población en general, debe ser pospuesto hasta la etapa de adulto joven.

Como es lógico, estas recomendaciones se verán probablemente modificadas conforme dispongamos de más datos contrastados y se acumulen evidencias de los beneficios y riesgos, a largo plazo, de las nuevas drogas hipolipemiantes o de otras me-

didás preventivas alternativas (aspirina, antioxidantes).

BIBLIOGRAFÍA

1. Enos WF, Holmes RH, Bayer JC. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. *JAMA* 1953;**152**:1090-1093.
2. McNamara JJ, Molot MA, Strempel JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971;**216**:1185-1187.
3. Newman WP, Freedman DS, Voors AW et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1988;**314**:138-144.
4. Freedman DS, Srivasan SR, Cresanta JL, Webber LS, Berenson GS. Serum lipids and lipoproteins (The Bogalusa Heart Study). *Pediatrics* 1987;**80**(suppl):789-796.
5. Lauer RM, Lee J, Clarke WR. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: the Muscatine Study. *Pediatrics* 1988;**82**:309-318.
6. Holtzman NA. Hyperlipidemia screening: a search for heffalumps? *Pediatrics* 1979;**64**:270-271.
7. Newman TB, Browner WS, Hulley SB. The case against childhood cholesterol. *JAMA* 1990;**264**:3039-3043.
8. DISC Collaborative Research Group. Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. The Dietary Intervention Study in Children (DISC). *JAMA* 1995;**273**:1429-1435.
9. Sarria A, Mur M, Lázaro A, Moreno L, Roda I, Giner A, Bueno M. Dislipoproteinemias primarias en un población infanto-juvenil aragonesa detectadas mediante dos estrategias: búsqueda selectiva y búsqueda oportunista. *An Esp Pediatr* 1992;**37**:270-276.
10. Benuck I. Cholesterol screening in children. *Current Problems in Pediatrics* 1995;**25**:254-260.
11. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: statement on cholesterol. *Pediatrics* 1992;**90**:469-473.
12. Steiner RJ, Neinstein LS, Pennbridge J. Hypercholesterolemia in adolescents: effectiveness on screening strategies based on selected risk factors. *Pediatrics* 1991;**88**:269-275.
13. García Re, Moodie DS. Toutine cholesterol surveillance in childhood. *Pediatrics* 1989;**84**:751-755.
14. Pimrose SD, Savage JM, Boreham CA, Cran GW, Strain JJ. Cholesterol screening and family history of vascular disease. *Arch Dis Child* 1994;**71**:239-242.
15. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998;**101**:141-147.
16. American College of Physicians. Guidelines for using serum cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride levels as screening tests for preventing coronary heart disease in adults. *Ann Intern Med* 1996;**124**:515-517.
17. Newman TB, Garber AL. Cholesterol screening in children and adolescents. *Pediatrics* 2000;**105**:637-638.
18. Lloy JK. Cholesterol: should we screen all children or change the diet of all children. *Acta Paediatr Scand* 1991;(suppl 373):66-72.
19. Neil HAW, Hammond T, Huxley R, Matthews DR, Humphries SE. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ* 2000;**321**:148.
20. Boletín Fundación Hipercolesterolemia Familiar. 1999; N° 2.