

# BOLETIN

## Sociedad de Pediatría de ARAGÓN, LA RIOJA Y SORIA

enero agosto 2005

volumen 35

números 1-2

SUMARIO

### EDITORIAL

#### Desprotección infantil. Intervención profesional desde el ámbito sanitario

Instituto Aragonés de Servicios Sociales (IASS)  
y Asociación de Desarrollo Comunitario en Áreas de Aragón (ADCARA)

### ARTÍCULO ESPECIAL

#### Características y habilidades en el Síndrome de Asperger

J. Fleta Zaragozano, M. Zapata Usábel, M. Viñas Viña,  
G. Rodríguez Martínez, M.J. López Moreno, J.L. Olivares López

### ARTÍCULO ORIGINAL

#### Síndrome de Gilbert

M.T. Urgel Gómez, J. Fleta Zaragozano, A. Lázaro Almarza,  
M.J. López Moreno, J.L. Olivares López

### SESIONES DE LA SOCIEDAD

#### Resúmenes de la Mesa Redonda de la VI Jornada de Progresos en Pediatría Quirúrgica y de la Sesión Taller sobre Hipercolesterolemia en el niño

#### Planteamiento práctico ante una adenopatía cervical

J. Elías Pollina, F. De Juan Martín, P. Burgués Prades,  
A. Carboné Bañeres, R. Álvarez Alegret

#### Introducción. Sesión Taller sobre hipercolesterolemia en el niño

A. Baldellou Vázquez

#### Bases moleculares de las hipercolesterolemias. Mutaciones prevalentes en España

M. Pocoví Mieras

#### La enfermedad cardiovascular del adulto ya se inicia en el niño

L. Escosa Royo

#### Factores nutricionales relacionados con la hipercolesterolemia

L.A. Moreno Aznar

#### Manejo del niño con hipercolesterolemia

A.L. Garín Moreno





# BOLETIN

## Sociedad de Pediatría de ARAGÓN, LA RIOJA Y SORIA

Revista de Formación Continuada  
de Pediatría bajo el patrocinio del



Órgano de expresión fundamental  
de la Sociedad de Pediatría  
de Aragón, La Rioja y Soria

Con la colaboración de



**Edita:**

**Sociedad de Pediatría  
de Aragón, La Rioja y Soria**

Paseo de Ruiseñores, 2  
50006 Zaragoza

**Dep. legal:**

**M. 21. 402-1970**

**I.S.S.N.:**

**1.696-358-X**

**Imprime:**

**TIPOLINEA, S.A.**

Publicación autorizada por  
el Ministerio de Sanidad  
como Soporte Válido  
Ref. n.º 393

Publicación cuatrimestral  
(3 números al año)

**Fundador:**

**Luis Boné Sandoval**

**Dirección:**

**Gerardo Rodríguez Martínez**

**Secretaria de redacción:**

**Pilar Samper Villagrasa**  
Santa Teresa de Jesús, 21, 3.º  
50006 Zaragoza

**Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria**

<http://www.comz.org/spars/spars.html>

**Junta directiva:**

**Presidente:**

Ángel Ferrández Longás

**Vicepresidente 1.º:**

Juan Elías Pollina

**Vicepresidente 2.º:**

Nuria García Sánchez

**Secretario General:**

José Antonio Castillo Laita

**Secretario de Actas:**

Fernando Guirado Jiménez

**Tesorero:**

Manuel Ruiz-Echarri Zalaya

**Bibliotecario**

**y Director del Boletín:**

Gerardo Rodríguez Martínez

**Vocal por Huesca:**

Jorge Fuertes Fernández-Espinar

**Vocal por La Rioja:**

Jesús Felipe González

**Vocal por Soria:**

José Miguel Galparsoro Arrate

**Vocal por Teruel:**

Enrique Berdún Chéliz

**Vocal por Zaragoza:**

Máximo Pérez Gascón

**Vocal de Pediatría**

**Extrahospitalaria:**

José Mengual Gil

**Consejo de redacción:**

**Director:**

G. Rodríguez Martínez

**Secretaria de Redacción:**

Pilar Samper Villagrasa

**Consejo de Redacción:**

L. Alonso Tomás  
C. Baselga Asensio  
F. Cucalón Manzanos  
F. De Juan Martín  
J. Fleta Zaragoza  
M.V. Labay y Matías  
A. Lacasa Arregui  
A. Lázaro Almarza  
C. Loris Pablo  
J.L. Olivares López  
I. Pastor Mourón  
V. Pérez-Chóliz  
L. Ros Mar  
F. Valle Sánchez

**Presidentes de honor:**

A. Martínez Martínez  
E. Casado de Frías  
L. Boné Sandoval  
L. Ros Lavín  
J. M.ª Mengual Mur  
M. A. Soláns Castro  
A. Sarría Chueca  
A. Baldellou Vázquez  
M. Bueno Sánchez  
M. Adán Pérez

**REVISTA INCLUIDA EN EL ÍNDICE MÉDICO ESPAÑOL**

enero  
agosto  
2005  
volumen 35  
números 1-2

SUMARIO

# BOLETIN

## Sociedad de Pediatría de ARAGÓN, LA RIOJA Y SORIA

### EDITORIAL

- 7 Desprotección infantil. Intervención profesional desde el ámbito sanitario**  
Instituto Aragonés de Servicios Sociales (IASS) y Asociación de Desarrollo Comunitario  
en Áreas de Aragón (ADCARA)

### ARTÍCULO ESPECIAL

- 9 Características y habilidades en el Síndrome de Asperger**  
J. Fleta Zaragoza, M. Zapata Usábel, M. Viñas Viña, G. Rodríguez Martínez, M.J. López Moreno,  
J.L. Olivares López

### ARTÍCULO ORIGINAL

- 14 Síndrome de Gilbert**  
M.T. Urgel Gómez, J. Fleta Zaragoza, A. Lázaro Almarza, M.J. López Moreno, J.L. Olivares López

### SESIONES DE LA SOCIEDAD

Resúmenes de la Mesa Redonda de la VI Jornada de Progresos en Pediatría Quirúrgica  
y de la Sesión Taller sobre Hipercolesterolemia en el niño

- 17 Planteamiento práctico ante una adenopatía cervical**  
J. Elías Pollina, F. De Juan Martín, P. Burgués Prades, A. Carboné Bañeres, R. Álvarez Alegret
- 21 Introducción. Sesión Taller sobre hipercolesterolemia en el niño**  
A. Baldellou Vázquez
- 24 Bases moleculares de las hipercolesterolemias. Mutaciones prevalentes en España**  
M. Pocoví Mieras
- 29 La enfermedad cardiovascular del adulto ya se inicia en el niño**  
L. Escosa Royo
- 32 Factores nutricionales relacionados con la hipercolesterolemia**  
L.A. Moreno Aznar
- 34 Manejo del niño con hipercolesterolemia**  
A.L. Garín Moreno



January  
August  
2005  
volume 35  
numbers 1-2

# BOLETIN

## Sociedad de Pediatría de ARAGÓN, LA RIOJA Y SORIA

### CONTENTS

#### EDITORIAL

**7 Health and professional intervention for children protection**

Instituto Aragonés de Servicios Sociales (IASS) y Asociación de Desarrollo Comunitario en Áreas de Aragón (ADCARA)

#### SPECIAL ARTICLE

**9 Abilities and characteristics of Asperger Syndrome**

J. Fleta Zaragoza, M. Zapata Usábel, M. Viñas Viña, G. Rodríguez Martínez, M.J. López Moreno, J.L. Olivares López

#### ORIGINAL ARTICLE

**14 Gilbert's Syndrome**

M.T. Urgel Gómez, J. Fleta Zaragoza, A. Lázaro Almarza, M.J. López Moreno, J.L. Olivares López

#### SOCIETY SESSIONS



ARAGON - LA RIOJA - SORIA

# Desprotección infantil. Intervención profesional desde el ámbito sanitario

---

Programa de Prevención y Detección de Situaciones de Desprotección y Maltrato Infantil. Instituto Aragonés de Servicios Sociales (IASS) y Asociación de Desarrollo Comunitario en Áreas de Aragón (ADCARA)

---

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2005;35: 7-8]

En el año 2000, el Instituto Aragonés de Servicios Sociales de la Diputación General de Aragón, a partir de ahora IASS, firmó convenio de colaboración con la Asociación ADCARA, para trabajar en el «Programa Experimental de Prevención y Detección de Situaciones de Desprotección y Maltrato Infantil»<sup>1</sup>.

Dicho programa ha seguido una línea de actuación que comprende los ámbitos de Servicios Sociales, Educativo, Tiempo Libre y Sanitario. Su trayectoria ha consistido en un primer momento en realizar una investigación acerca de la respuesta que se está ofreciendo desde estas áreas al problema de la desprotección infantil. Algunas de las preguntas que se han planteado son: ¿cómo se previene, detecta e interviene en cada uno de estos ámbitos?, ¿cuáles son las dificultades a las que se enfrentan los profesionales para dar una respuesta adecuada a esta problemática?, ¿qué necesitan los profesionales para mejorar su intervención?

El sistema sanitario está en una situación privilegiada para detectar e intervenir en situaciones de desprotección infantil. Los niños víctimas de desprotección en el seno familiar presentan múltiples problemas de salud. Los más evidentes son las lesiones debidas a los malos tratos físicos. También las negligencias implican complicaciones evidentes, sin olvidar que se deben tener en cuenta todas las repercusiones psicosomáticas que pueden conllevar las diferentes tipologías de maltrato.

De esta manera, se puede pensar que estos niños van a estar en contacto en múltiples ocasiones con profesionales de la salud (bien sea en servicios de atención primaria, especializada o urgencias). La respuesta ante la desprotección va a ser determinante a la hora de evitar y prevenir el maltrato infantil.

A lo largo de los años 2003/2004 se ha llevado a cabo la investigación «El Maltrato Infantil. Intervención profesional y propuestas de mejora en el Ámbito Sanitario». El objeto de dicha investigación ha sido recoger la reflexión de profesionales del ámbito sanitario respecto a dos aspectos: la intervención profesional en situaciones de desprotección infantil –las metodologías o procedimientos que dan buenos resultados en prevención, detección, valoración, intervención y derivación-, y las propuestas de mejora –en el ámbito sanitario y en otras instituciones– que los profesionales consideran necesarias para poder intervenir adecuadamente.

Se han realizado un total de 21 entrevistas semiestructuradas y anónimas, tanto en el ámbito urbano como en el rural, a diferentes profesionales de la red sanitaria (psiquiatras, psicólogos, sexólogos, pediatras, MIR, comadronas, trabajadoras sociales, DUES, recepcionistas, experto universitario, responsable de calidad hospitalaria).

Estos entrevistados han opinado que las instituciones sanitarias deberían propiciar cambios en diferentes aspectos –infraestructuras, metodología de trabajo, coordinación, protocolos, etc.–, que mejoraran la intervención en situaciones de desprotección infantil, para favorecer el bienestar de los niños.

Las buenas prácticas en la intervención en situaciones de desprotección infantil por profesionales del ámbito sanitario se han clasificado en torno a las siguientes categorías: quién observa, dónde observar, qué observar, coordinación interna y externa, características de los profesionales, intervención con el niño y con la familia.

---

<sup>1</sup> La documentación editada por el Programa de Prevención y Detección de Situaciones de Desprotección y Maltrato Infantil está colgada en la página web del IASS (para su acceso: [aragob.es/Instituto Aragonés de Servicios Sociales/ Menores/ Detección y valoración de menores en situación de riesgo y desamparo](http://aragob.es/Instituto%20Aragon%C3%A9s%20de%20Servicios%20Sociales/Menores/Detecci%C3%B3n%20y%20valoraci%C3%B3n%20de%20menores%20en%20situaci%C3%B3n%20de%20riesgo%20y%20desamparo)). Las actualizaciones que se realicen en estos materiales se incluirán de forma progresiva en dicha página web.

Las principales conclusiones de este capítulo han sido las siguientes:

- Muchos de los recursos existentes se pueden optimizar.
- En pediatría, el paciente es el niño y su entorno familiar.
- El trabajo interdisciplinar es fundamental para una buena prevención, detección e intervención en situaciones de maltrato infantil.
- Las características de los profesionales son actualmente la clave de las buenas prácticas.

Las propuestas de mejora que los profesionales aportaron se han agrupado en diferentes niveles a trabajar (Coordinación dentro de cada servicio, Coordinación interinstitucional, Formación, Información, Sensibilización, Investigación, Análisis de programas eficaces, Creación de nuevos recursos, Mejoras a nivel social).

Las aportaciones más relevantes de esta parte de la investigación pueden resumirse en dos:

- Estructurar y facilitar la coordinación dentro de los servicios y entre los diferentes servicios.
- Apoyo a la sensibilización, información y formación.

Tras la devolución de resultados a los profesionales que han participado en el trabajo de campo y la distribución del informe de la investigación: «La intervención profesional y propuestas de mejora en el ámbito sanitario»<sup>2</sup>, se presentan a continuación algunas de las líneas de acción con las que continuar:

- Constitución de un grupo de trabajo mixto de profesionales tanto del IASS como del SAS para consensuar tanto una metodología de protocolo interno como externo.
- Elaboración de un documento sobre «El Maltrato Infantil. Propuestas de actuación para su detección desde el Ámbito Sanitario», teniendo en cuenta las aportaciones realizadas por los profesionales en la investigación.

---

<sup>2</sup> La Investigación en formato CD fue entregada en Hospitales y Centros de salud a los diferentes profesionales (director médico, jefe de enfermería, trabajadoras sociales...).

# Características y habilidades en el Síndrome de Asperger

Jesús Fleta Zaragoza, Maite Zapata Usábel\*, Matilde Viñas Viña, Gerardo Rodríguez Martínez, María Josefa López Moreno, José Luis Olivares López

Departamento de Pediatría, \*Servicio de Psiquiatría Infantojuvenil. Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa». Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2005;35: 9-13]

## RESUMEN

El Síndrome de Asperger es un trastorno generalizado del desarrollo de causa desconocida, caracterizado por la presencia de un léxico pedante, falta de empatía en las relaciones sociales, intereses inusuales, torpeza motora y coeficiente de inteligencia normal o elevado, entre otros síntomas. Desde 1994 está definido como entidad específica.

## PALABRAS CLAVE

Síndrome de Asperger, espectro autista, trastorno del desarrollo.

## *Abilities and characteristics of Asperger Syndrome*

### ABSTRACT

*Asperger Syndrome is a pervasive developmental disorder of unknown origin, the main features are pedantic language, lack of reciprocity in social interactions, unusual interests, motor clumsiness and normal or above average intelligence quotient, amongst other symptoms. Since 1994 it is defined as a specific entity.*

### KEY WORDS

*Asperger Syndrome, autistic spectrum disorders, development disorder.*

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Asperger es una entidad no bien conocida, considerada como un trastorno generalizado del desarrollo, descrito por el autor que lleva su nombre. Se cree que es un problema subdiagnosticado y ha sido reconocido oficialmente en el Manual Estadístico de Diagnóstico de Trastornos Mentales en su cuarta edición en 1994 (DSM-4). Los pacientes se caracterizan por falta de empatía, léxico pedante, intereses inusuales, movimientos estereotipados y torpeza motora, entre otras manifestaciones, lo que les provoca una alteración grave y persistente en la interacción social. Describimos a continuación

las características más sobresalientes de estos enfermos, así como los signos, síntomas y habilidades mediante los cuales pueden ser identificados precozmente.

## ETIOPATOGENIA

Este síndrome, descrito por Asperger en 1944<sup>(1)</sup>, fue relanzado a la consideración científica en 1981 por Wing<sup>(2)</sup> y definido como entidad específica en 1994<sup>(3)</sup>. Puede ser considerado como el estado clínico con mayor grado de funcionamiento del espectro de los trastornos generalizados del desarrollo o del denominado espectro autista. Se debe a un trastorno neurológico de causa des-

**Correspondencia:** Jesús Fleta Zaragoza

Departamento de Pediatría Hospital Clínico Universitario. Avda. San Juan Bosco, n.º 15. 50009 Zaragoza. E-mail: jfleta@unizar.es

Recibido en febrero de 2005. Aceptado para su publicación en marzo de 2005.

conocida que cursa con alteraciones de las habilidades sociales y del lenguaje, así como de intereses especiales. Se acompaña con mayores capacidades cognitivas y mejor nivel de lenguaje que otros trastornos del espectro; generalmente el CI de estos enfermos es normal o alto, lo que hace que apenas se diferencie del autismo de alto nivel, incluso de niños considerados como «diferentes» o «especiales». Tabla I.

Se cree que este síndrome es más frecuente que el autismo, estimándose su prevalencia entre 1/10.000 y 20-25/10.000 personas y es más frecuente en varones<sup>(3,4)</sup>. Se asocia en ocasiones a otros trastornos neurológicos o psiquiátricos, como tics, síndrome de Gilles de la Tourette, depresiones y ansiedad. Es muy probable que existan factores genéticos que expliquen la existencia de rasgos del síndrome en padres de enfermos e incluso el síndrome completo, así como la existencia de autismo y depresiones, tanto bipolares como unipolares, en familiares próximos al paciente. Es posible que existan alteraciones cerebrales a nivel de la amígdala o en sus conexiones, zonas en donde radica la capacidad de relación social<sup>(5)</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los rasgos clínicos del síndrome son variados. La edad de comienzo suele ser posterior a la edad de aparición del autismo, generalmente en el período escolar. Los pacientes muestran interés por áreas intelectuales poco comunes y muy especiales teniendo en cuenta la edad de estos pacientes, tales como las matemáticas y el cálculo numérico, transportes y comunicaciones, maquinaria y astronomía, temas que centran toda su atención. De hecho, estas aptitudes las siguen manteniendo durante toda su vida y en algunos casos llegan a relacionarlas con éxito con sus actividades profesionales<sup>(6)</sup>.

La falta de socialización es otro de los grandes problemas de estos enfermos. No están tan aislados como los autistas y con frecuencia muestran deseos de adap-

tarse socialmente y tener amigos. Al ser rechazados por los amigos y compañeros se sienten frustrados y desilusionados. Estas dificultades para saber conectar han sido definidas como «trastorno de empatía». La prosodia de estos niños es poco común, sus expresiones son pedantes, emplean palabras muy rebuscadas e interpretan las cosas con demasiada literalidad. Son ingenuos y parece que les falta sentido común. En edades tempranas, antes de la adquisición del lenguaje normal, el diagnóstico diferencial con el autismo puede resultar difícil<sup>(7,8)</sup>.

En la edad adulta las alteraciones permanecen inalteradas y pueden existir problemas de trabajo, conflictos sociales y conyugales. Por ello es importante que el enfermo mantenga contacto con grupos de actividades e intereses afines y se integre en asociaciones que puedan promocionar sus aficiones o tener un trabajo o profesión relacionados con sus áreas de más interés, en las que el enfermo puede incluso destacar. Algunos han realizado carrera universitaria y otros se han casado, no obstante, su rigidez y particular visión del mundo pueden dificultar sus relaciones, tanto dentro como fuera de su familia. Algunos de estos enfermos están considerados erróneamente como distintos, excéntricos, raros, no normales e incluso diagnosticados de otros trastornos psiquiátricos<sup>(9)</sup>.

Recientemente ha sido descrito el caso de un varón de 12 años con Síndrome de Asperger asociado a macrosomía y a trastorno de identidad sexual, junto a otras características no observadas, hasta este momento, en esta entidad<sup>(10)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Para realizar un diagnóstico correcto se han propuesto varios cuestionarios<sup>(11)</sup>. La Escala Australiana del Síndrome de Asperger (ASAS) fue propuesta en 1998. Consiste en un listado de 24 ítems, con una escala de 7 puntos para cada uno de ellos y valora las habilidades sociales y emocionales, la comunicación, las habilidades cognitivas, los

**Tabla I.** Síndrome de Asperger (DSM-4 y CIE-10, 1994).

Los síntomas característicos son superponibles a los del autismo, excepto:

- Déficit social: los afectos de este síndrome son capaces de describir las intenciones y emociones de los demás, muestran interés por las relaciones sociales pero carecen de habilidades para mantenerlas.
- Déficit en la comunicación y en el lenguaje: ausencia de problemas en la fonología, sintaxis, semántica y léxico. Sin embargo su lenguaje es pobre en prosodia, entonación y contenido comunicativo y está focalizado en sus áreas de interés. Verborrea.
- Patrones de interés restrictivo y conductas estereotipadas: el interés por temas inusuales es común en el autismo y en el Asperger pero en este último cambian cada dos o tres años. El autista es más hábil para el dibujo y la música.
- Patrón motor: el Asperger suele tener un desarrollo motor retrasado y es torpe para el deporte.

intereses específicos y habilidades motoras, entre otras. Si la mayoría de las respuestas son afirmativas, en una escala de 2 a 6, es muy probable que se trate de un Síndrome de Asperger<sup>(12)</sup>.

El Cuestionario de exploración del espectro del autismo de alto funcionamiento (ASSQ) fue publicado en 1999 y consiste en un listado de 27 ítems. Su objetivo es facilitar la identificación de sujetos con capacidad intelectual alta y un trastorno social en el espectro autista, pero no para diferenciar el autismo de alto funcionamiento con el Síndrome de Asperger. Los individuos con puntuaciones superiores a 19 (si los informantes han sido los padres) y 22 (si los informantes han sido los profesores), deben ser remitidos a un experto que permita el diagnóstico de autismo<sup>(7)</sup>.

El test infantil del Síndrome de Asperger (CAST) ha sido propuesto en 2002 y consta de 37 ítems que valoran las áreas generales de socialización, comunicación, juego, intereses y patrones de conducta repetitiva. Es útil en la identificación temprana de niños de 4 a 11 años afectos del síndrome o de trastornos relacionados y una puntuación mayor de 15 debe justificar su estudio<sup>(13)</sup>.

No existen marcadores genéticos, bioquímicos ni técnicas de imagen que aporten en este momento datos conducentes al diagnóstico, no obstante, algunas experiencias muestran la existencia de una hipoperfusión cerebral a nivel occipital en este síndrome, demostrada mediante técnica de SPECT<sup>(14)</sup>. El diagnóstico diferencial debe realizarse con el autismo de alto nivel de funcionamiento, con el síndrome de Rett, con el trastorno desintegrativo infantil, fobia social, esquizofrenia y trastorno obsesivo-compulsivo<sup>(15-18)</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento debe iniciarse identificando correctamente este trastorno. La escuela es un lugar que puede facilitar su diagnóstico y tratar al niño de un modo individualiza-

do, ofreciendo comprensión y afecto, teniendo en cuenta que no son niños como los demás. Es importante disponer de servicios educativos de apoyo y si es necesario contar con la colaboración de tutores, logopedas, terapeutas ocupacionales y asistente social.

Se han establecido unos principios generales para tratar convenientemente a estos niños en el colegio: las rutinas de las clases deben ser tan estructuradas y previsibles como sea posible, las reglas deben aplicarse con cuidado, el profesorado debe aprovechar al máximo las áreas de interés especial del niño y emplear elementos visuales para la enseñanza, que ha de ser bastante concreta. Es conveniente, además, que todo el personal auxiliar del colegio, como conductores, monitores, etc. estén familiarizados con el trato a proporcionar al niño y tener en cuenta que las burlas, tanto fuera como dentro del aula, pueden constituir una fuente de ansiedad<sup>(4)</sup>.

Generalmente estos pacientes no necesitan un tratamiento medicamentoso, sin embargo, puede administrarse un antidepresivo, como la imipramina o fluoxetina, en caso de que los problemas de ánimo interfieran significativamente en el funcionamiento del niño. La falta de atención puede ser tratada mediante fármacos estimulantes, como el metilfenidato y en casos de problemas de comportamiento puede ser efectiva la clonidina.

El tratamiento ideal debe contemplar la colaboración estrecha entre los padres y el personal del colegio; así mismo se debe considerar positiva la colaboración del psicólogo, psiquiatra infantojuvenil y pediatra. En 2002 se constituyó en nuestro país la Asociación Asperger España, con el fin de promover el bien común de las personas con este síndrome mediante diversas actividades; su teléfono es 639 36 30 00 y su correo electrónico infor@asperger.es. Esta asociación ha establecido una serie de características presentes en estos niños con el fin de identificarlos precozmente e indicar el tratamiento preciso. Tablas 2 a 7.

**Tabla II.** Habilidades sociales y control emocional en el Síndrome de Asperger.

- No disfruta normalmente del contacto social.
- Se relaciona mejor con adultos que con los niños de su misma edad.
- Tiene problemas al jugar con otros niños.
- No entiende las reglas implícitas del juego.
- Quiere imponer sus propias reglas al jugar con sus pares.
- Quiere ganar siempre cuando juega.
- Prefiere jugar solo.
- Le cuesta salir de casa.
- El colegio es una fuente de conflictos con los compañeros.
- No le gusta ir al colegio.
- Es fácil objeto de burla y/o abusos por parte de sus compañeros.
- No es incluido en los equipos de juegos.
- No se interesa por practicar deportes en equipo.
- Tiene poca tolerancia a la frustración.
- Cuando quiere algo, lo quiere inmediatamente.
- Le cuesta identificar sus sentimientos y tiene reacciones emocionales desproporcionadas.
- Llora fácilmente por motivos pequeños.
- Cuando disfruta suele excitarse: salta, grita y hace palmas.
- Tiene más rabietas de lo normal para su edad cuando no consigue algo.
- Le falta empatía: entender los sentimientos de otra persona.
- Puede hacer comentarios ofensivos sin darse cuenta.
- Tiene dificultad para entender las intenciones de los demás.
- No tiene malicia y es sincero.
- Es inocente socialmente, a veces su conducta es inapropiada y puede parecer desafiante.
- Expresión emocional inapropiada: besa a desconocidos o salta en una iglesia.
- No se interesa por la última moda en juguetes, cromos, series TV o ropa.

**Tabla III.** Habilidades de comunicación en el Síndrome de Asperger.

- No suele mirarte a los ojos cuando te habla.
- Interpreta literalmente frases como: «hay miradas que matan».
- Se cree aquello que se le dice aunque sea disparatado.
- No entiende las ironías, dobles sentidos, ni sarcasmos.
- Habla en un tono alto y peculiar; como si fuera extranjero, cantarín o un robot.
- Posee un lenguaje pedante, hiperformal o hipercorrecto, con un extenso vocabulario.
- Inventa palabras o expresiones idiosincrásicas.
- En ocasiones parece estar ausente, absorto en sus pensamientos.
- Habla mucho.
- Se interesa poco por lo que dicen los otros.
- Le cuesta entender una conversación larga.
- Cambia de tema cuando está confuso.

**Tabla IV.** Habilidades de comprensión en el Síndrome de Asperger.

- Le cuesta trabajo entender el enunciado de un problema con varias frases.
- Tiene dificultad para entender una pregunta compleja y tarda en responder.
- A menudo no comprende la razón por la que se le riñe, critica o castiga.
- No entiende cómo debe portarse en una situación social determinada.
- Se suele poner zapatillas o la camiseta al revés.
- Tiene una memoria excepcional para recordar datos y fechas.
- Le gustan las asignaturas lógicas como las matemáticas y las ciencias.
- Aprendió a leer solo o con escasa ayuda a una edad temprana.
- Su juego simbólico es escaso y demuestra escasa imaginación y creatividad.
- Es original al enfocar un problema o al darle una solución.
- Tiene un sentido del humor peculiar.

**Tabla V.** Intereses específicos en el Síndrome de Asperger:

- Se fascina por temas particulares: números, vehículos, mapas, clasificaciones.
- Ocupa gran parte de su tiempo en pensar; hablar o escribir sobre su tema.
- Habla de sus temas sin darse cuenta si el otro se aburre.
- Repite compulsivamente ciertas acciones o pensamientos. Eso le da seguridad.
- Le gusta la rutina. No tolera los cambios imprevistos.
- Tiene rituales que deben ser cumplidos: alinear los juguetes antes de irse a la cama.

**Tabla VI.** Habilidades de movimiento en el Síndrome de Asperger:

- Posee una pobre coordinación motriz.
- No tiene destreza para atrapar una pelota.
- Tiene un ritmo extraño al correr.
- Tiene problemas para vestirse.
- Le cuesta abrocharse los botones o atarse los zapatos.

**Tabla VII.** Otras características del Síndrome de Asperger:

- Miedo, angustia o malestar debido a: sonidos ordinarios, como aparatos eléctricos, roces sobre la piel o la cabeza, llevar determinadas prendas de ropa, ruidos inesperados (bocina de un coche), visión de ciertos objetos comunes, lugares ruidosos y concurridos, ciertos alimentos por su textura o temperatura.
- Tendencia a agitarse cuando está excitado o angustiado.
- Una falta de sensibilidad a niveles bajos de dolor.
- Tardanza en adquirir el habla, en pocos casos.
- Muecas, espasmos o tics faciales inusuales.
- Dificultad para tragar saliva y babeo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Asperger H. Die Autistischen Psychopathen im Kindesalter. *Archiv Fuer Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1944; 117: 76-136.
2. Wing L. Asperger syndrome: a clinical account. *Psychol Med* 1981; 11: 115-129.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV*. Washington: APA, 1994.
4. Gillberg C. *A guide to Asperger Syndrome*. Cambridge. University Press, 2002.
5. Artigas J. Aspectos neurobiológicos del síndrome de Asperger. En: S. Freire *et al.* *Un acercamiento al síndrome de Asperger: una guía teórica y práctica*. Valencia. Asociación Asperger España, 2004, 31-49.
6. Wolff S. Asperger's Syndrome. *Arch Dis Child* 1991; 66: 178-179.
7. Ehlers S, Gillberg C, Wing L. A Screening Questionnaire for Asperger Syndrome and other High Functioning Autism Spectrum Disorders in School Age Children. *J Autism Develop Dis* 1999; 29: 129-142.
8. Freire S, Llorente M, González A, Martos J, Martínez C, Ayuda R. *Un acercamiento al síndrome de Asperger: una guía teórica y práctica*. Valencia. Asociación Asperger España, 2004.
9. Klin A, Volkmar F, Sparrow S. *Asperger Syndrome*. New York. Guilford Publications, 2000.
10. Fleta J, Zapata M, López-Moreno MJ, Olivares JL. Síndrome de Asperger asociado a macrosomía y trastorno de identidad sexual. *An Pediatr (Barc)* (en prensa).
11. Martín P. *El síndrome de Asperger: ¿Excentricidad o discapacidad social?* Madrid. Alianza Editorial, 2004.
12. Attwood T. *Asperger's Syndrome. A Guide for Parents and Professionals*. Kingsley, London, 1998.
13. Scott FJ, Baron-Cohen S, Bolton P, Brayne C. The CAST: preliminary development of a UK screen for mainstream primary-school-age children. *Autism* 2002; 6: 27-98.
14. Ozbayrak KR, Kapucu O, Erden E, Aras T. Left occipital hypoperfusion in a with the Asperger syndrome. *Brain Dev* 1992; 13: 454-456.
15. Campos-Castello J, Briceno-Cuadros S. Communication disorders: differential diagnosis. *Rev Neurol* 2002; 35: 36-44.
16. Narbona J. Trastornos del lenguaje y trastornos del espectro autista en el niño. En: *Neurología pediátrica*. Madrid. Ergón, 2000, 329-346.
17. Cox AD. Is Asperger's syndrome a useful diagnosis? *Arch Dis Child* 1991; 66: 259-262.
18. Perkins M, Wolkind SN. Asperger's syndrome: is being abused? *Arch Dis Child* 1991; 66: 693-695.

# Síndrome de Gilbert

---

M.T. Urgel Gómez, J. Fleta Zaragoza, A. Lázaro Almarza, M.J. López Moreno, J.L. Olivares López

---

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa». Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2005;35: 14-16]

## RESUMEN

El Síndrome de Gilbert constituye la segunda causa de hiperbilirrubinemia indirecta tras las anemias hemolíticas. Se trata de una patología benigna que requiere un adecuado diagnóstico diferencial con otras causas de ictericia. Presentamos el caso clínico de un paciente de 14 años con Síndrome de Gilbert diagnosticado de manera casual en una revisión rutinaria.

## PALABRAS CLAVE

Síndrome de Gilbert. Hiperbilirrubinemia indirecta.

## *Gilbert's Syndrome*

### ABSTRACT

*Gilbert's Syndrome is the second cause of unconjugated hyperbilirrubinemia behind the hemolytic anaemia. It is an illness that needs an appropriate differential diagnosis with other jaundice. We present the case of a 14 years patient with Gilbert's Syndrome that was detected in a routine revision.*

### KEYWORDS

*Gilbert's Syndrome. Unconjugated hyperbilirrubinemia.*

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Gilbert fue descrito por primera vez en 1901 como una ictericia leve y fluctuante <sup>(1)</sup>. Este trastorno suele manifestarse a partir de la segunda década de la vida y se debe a una alteración de la glucoronización hepática por un déficit en la UDP-glucoroniltransferasa <sup>(2)</sup>.

Constituye la segunda causa de hiperbilirrubinemia leve no conjugada tras las anemias hemolíticas y se estima que tiene una prevalencia del 5% de la población general.

Este síndrome debe sospecharse siempre ante un paciente con hiperbilirrubinemia ligera no conjugada que: 1) no padezca síntomas generales, 2) no manifieste hemólisis, 3) tenga una función hepática normal y 4) presente antecedentes familiares.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 14 años de edad que presenta en una revisión rutinaria una ictericia leve de piel y mucosas sin otra sintomatología acompañante.

Segundo hijo de padres jóvenes y sanos. Embarazo controlado y sin complicaciones. Perinatología sin incidencias (no presentó ictericia neonatal). Vacunación correcta.

A la exploración presentaba buen estado general y nutricional. Bien hidratado y perfundido. Ictericia leve de piel y mucosas. Auscultación cardiaca: soplo sistólico II/VI en foco pulmonar. Auscultación pulmonar: murmullo vesicular normal. Abdomen blando y depresible, sin masas ni visceromegalias, no doloroso a la palpación profunda. Sistema ganglionar: normal.

---

**Correspondencia:** María Teresa Urgel Gómez.

Arzobispo Apaolaza, n.º 34, 2.º D. 50009 Zaragoza. Teléfono: 976.49.67.53. E-mail: mayteurgel@hotmail.com

Recibido en enero 2005. Aceptado para su publicación en febrero de 2005.

---

Las pruebas complementarias realizadas fueron las siguientes: Hemograma: Hb 14,7 gr/dl; Hto 44,1%; VCM 98,1 fl; Reticulocitos 24.000/mm<sup>3</sup>; Leucocitos 6.900/mm<sup>3</sup>; Plaquetas 234.000/mm<sup>3</sup>. Bioquímica: Bilirrubina total 4,53 mg/dl; Bilirrubina directa 0,59 mg/dl y Bilirrubina indirecta 3,94 mg/dl. Resto de la bioquímica (Glucosa, Albúmina, Transaminasas, Fosfatasa alcalina y Metabolismo del hierro) normales. Test de Coombs: Negativo. Extensión de sangre periférica: Normal. Test del ayuno: Valores basales: Bilirrubina total 2,94 mg/dl, Bilirrubina directa 0,62 mg/dl y Bilirrubina indirecta 2,32 mg/dl. Valores tras dieta de 400 calorías/día durante 24 horas: Bilirrubina total 9,91 mg/dl, Bilirrubina directa 0,66 mg/dl y Bilirrubina indirecta 9,25 mg/dl. Valores tras estimulación con Fenobarbital (2mg/kg/día): Bilirrubina total 3,05 mg/dl, Bilirrubina directa 0,67 mg/dl y Bilirrubina indirecta 2,32 mg/dl (Tabla I).

Tabla I. Valores de bilirrubina del paciente.

	Basal	Ayuno	Fenobarbital
Bilirrubina total	2,94 mg/dl	9,91 mg/dl	3,05 mg/dl
Bilirrubina directa	0,62 mg/dl	0,66 mg/dl	0,67 mg/dl
Bilirrubina indirecta	2,32 mg/dl	9,25 mg/dl	2,38 mg/dl

Ante el cuadro clínico y los resultados del test del ayuno se confirma el diagnóstico del Síndrome de Gilbert.

Se estudiaron los niveles de bilirrubina total, directa e indirecta en los familiares de primer grado (padres y hermano). Los valores de los padres se encontraban dentro de la normalidad y los del hermano mayor en el límite alto de la normalidad por lo que se pautó seguimiento y analítica de control en un año. Los resultados del estudio familiar se recogen en la Tabla II.

Tabla II. Determinación de bilirrubina en los familiares.

	Padre	Madre	Hermano
Bilirrubina total	0,46 mg/dl	0,41 mg/dl	1,11 mg/dl
Bilirrubina directa	0,15 mg/dl	0,09 mg/dl	0,37 mg/dl
Bilirrubina indirecta	0,31 mg/dl	0,32 mg/dl	0,74 mg/dl

## DISCUSIÓN

El Síndrome de Gilbert es un trastorno de curso benigno que se manifiesta a partir de la segunda década de la vida y afecta con más frecuencia a los varones (relación hombres/mujeres: 4/1).

La patogenia se basa en una disminución de la expresión del gen UGT1 debido a la presencia de nucleótidos

supernumerarios (TA) en la región promotora del gen. Esta expansión de nucleótidos reduce la expresión de la UDP-glucuroniltransferasa que reduce su actividad hasta en un 30% disminuyendo así la conjugación hepática de bilirrubina.

Esto se suma a otras alteraciones del metabolismo de la bilirrubina como la menor captación hepática por alteración de las proteínas Z e Y y la hemólisis compensada que está presente en el 50% de los pacientes afectados de Síndrome de Gilbert<sup>(3)</sup>.

Aunque la herencia se consideraba de tipo autosómico recesivo con penetrancia y expresividad variable; se han descrito casos heterocigotos (herencia autosómico dominante) en numerosos estudios<sup>(4,5)</sup>. Por esto podemos decir que la enfermedad sigue un patrón de herencia variable.

Un rasgo característico de este síndrome, que facilita el diagnóstico, es el aumento de la bilirrubina sérica tras el ayuno debido a la disminución de la aclaramiento de bilirrubina plasmática<sup>(6)</sup>. La prueba diagnóstica (test del ayuno) consiste en someter al paciente a una dieta hipocalórica de 400 calorías/día durante 24 horas determinando la bilirrubina basal y tras el ayuno. Se considera positivo si la bilirrubina total aumenta 15  $\mu$ mol sobre la basal o se observa un aumento mayor del 100% de la bilirrubina basal. Si la prueba del ayuno es positiva, se puede confirmar el resultado tratando al paciente con Fenobarbital. Este fármaco induce la actividad de la UDP-glucuroniltransferasa y se emplea a dosis de 2 a 5  $\mu$ g/kg/día durante 5 días con lo que se deben normalizar los valores de bilirrubina.

En cuanto a la clínica, el Síndrome de Gilbert se manifiesta como una ictericia leve de piel y mucosas que fluctúa y aumenta con el ayuno, el estrés, la fiebre, las infecciones, el ejercicio físico y la ingesta de alcohol<sup>(7)</sup>.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras causas de ictericia entre las que se encuentran las de origen hepático (hepatitis, Síndrome de Dubin-Jonson, Síndrome de Rotor) y las de origen biliar (litiasis biliar, colangitis esclerosante) que cursan con hiperbilirrubinemia directa. También debemos descartar otras causas de hiperbilirrubinemia indirecta, especialmente las anemias hemolíticas que se acompañan de un aumento en las cifras de reticulocitos, así como enfermedades infecciosas y tóxicas que pueden causar ictericias transitorias.

La histología, la función hepática y los valores analíticos (a excepción de las cifras de bilirrubina) son normales en el Síndrome de Gilbert. Aunque, como hemos comentado anteriormente, algunos pacientes pueden presentar un ligero aumento de los reticulocitos debido a la hemólisis oculta. El curso es siempre favorable y no requiere tratamiento.

Se han revisado 9 pacientes con Síndrome de Gilbert diagnosticados entre los años 1993 y 2004. La muestra corresponde a 6 mujeres y 3 varones de entre 10 y 18 años. La formas de presentación fueron: asintomáticos 4,

ictericia 3, astenia 3, abdominalgia 3 y anorexia 2. Los valores de bilirrubina total, directa e indirecta basales y tras el ayuno de todos los pacientes se recogen en la Tabla III.

Tabla II. Valores de bilirrubina en la serie recogida.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
<b>BASAL</b>								
Bilirrubina total (mg/dl)	1,78	2,2	1,29	1,69	1,5	1,28	1,3	2,94
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,44	0,6	0,33	0,45	0,6	0,37	0,4	0,62
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	1,34	1,6	0,96	1,24	0,9	0,91	0,9	2,32
<b>TEST DEL AYUNO</b>								
Bilirrubina total (mg/dl)	3,43	3,6	2,94	2,9	4,7	4,56	2,6	9,91
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,65	0,9	0,62	0,58	1	0,61	0,3	0,66
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	2,78	2,7	2,32	2,32	3,7	3,95	2,3	9,25

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gilbert A, Lereboullet P. La cholemie simple familiale. *Samaine Medicale*, 1901; 21: 241-243.
2. Black M, Billing BH. Hepatic bilirubin UDP-glucuronyltransferase activity in liver disease and Gilbert's syndrome. *New Eng J Med* 1969; 280: 1.266-1.271.
3. Schmid R. Gilbert's Síndrome-A Legitimate Genetic Anomaly? *New Eng J Med* 1995; 333: 1.217-1.218.
4. Foulk WT, Butt HR, Owen CA, et al. Constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's disease): its natural history and related syndromes. *Medicine* 1959; 38: 25-46.
5. Powell LW, Hemingway E, Billin BH, et al. Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome): a study of 42 families. *New Eng J Med* 1967; 277: 1.108-1.112.
6. Costa E, Pinto R, Vieira E, et al. Influencia del síndrome de Gilbert en los valores de bilirrubina sérica y presencia de litiasis vesicular en pacientes con hemólisis crónica congénita. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 529-533.
7. Nogales A, Mora J, Molina JA, et al. *Monografías de pediatría*. 1.ª edición. Madrid: Jarpyo Editores; 1984, 25.

# Planteamiento práctico ante una adenopatía cervical

(Resumen de la Mesa Redonda de la VI Jornada de Progresos en Pediatría Quirúrgica)

J. Elías Pollina, F. De Juan Martín\*, P. Burgués Prades, A. Carboné Bañeres\*\* y R. Álvarez Alegret\*\*\*

Servicio de Cirugía Pediátrica; \*Unidad de Infecciosos Pediátrica; \*\*Unidad de Oncología Pediátrica y \*\*\*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Infantil «Miguel Servet». Zaragoza.

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2005;35:17-20]

**J.E.:** Ante un paciente que presenta una tumoración cervical y es sospechoso de padecer una adenopatía cervical patológica, primero debemos descartar las patologías cervicales que se presentan como una tumoración.

¿Cuáles son las tumoraciones cervicales más frecuentes?

**P.B.:** Las tumoraciones cervicales más frecuentes son las adenopatías infecciosas. Sin embargo, en el cuello pueden presentarse masas de origen congénito, inflamatorio o tumoral y un grupo de diferente catalogación como podrían ser: ránula «sumergida», torticolis o venoma yugular. Entre las anomalías congénitas con las que habría que hacer diagnóstico diferencial se encuentran los quistes del conducto tirogloso, anomalías branquiales, linfangiomas, hemangiomas, quistes dermoides o epidermoides, restos tímicos cervicales o tiroides ectópico. De las masas inflamatorias y tumorales se hablará a lo largo de esta mesa redonda.

**J.E.:** Ahora que ya sabemos casi todas las posibilidades de tumoración cervical, ¿qué características nos hacen sospechar que se trata de una adenopatía?

**P.B.:** El cuello es una zona de gran riqueza en ganglios linfáticos que a efectos prácticos y didácticos podemos dividir en:

1. Grupos ganglionares: parotídeos, submaxilares, submentonianos, yugulares, pretraqueales, supraclaviculares y posteriores.
2. Cadenas ganglionares: dos cadenas horizontales, superior e inferior y tres cadenas verticales, anterior media y posterior.
3. Triángulos cérvico-craneales: preauricular, occipital, posterior, submaxilar y anterior.

Cada grupo ganglionar recibe el drenaje de un territorio de cabeza y cuello por lo que su localización podrá orientarnos del origen de la infección según la zona que drena en dichos ganglios. Es importante señalar que las adenopatías supraclaviculares suelen ser patológicas.

Cuando sospechemos que nos encontramos ante una linfadenopatía, debemos realizar una cuidadosa anamnesis con referencia a edad, fecha de inicio y duración de la tumoración, ritmo de crecimiento, sintomatología acompañante, contacto con animales o pacientes con TBC y tratamiento antibiótico previo. En la exploración física se considerará patológica toda adenopatía mayor de 1 cm de diámetro y constataremos la consistencia, movilidad, sensibilidad y localización de la adenopatía.

A efectos prácticos, en la exploración de una adenopatía podemos encontrar las siguientes características según su etiología:

1. Adenopatías hiperplásicas: móviles, pequeñas, insensibles y bilaterales.
2. Adenopatías piógenas: grandes, calientes, dolorosas y unilaterales.
3. Adenopatías neoplásicas: duras, adheridas, insensibles y sin signos inflamatorios.

**J.E.:** Los anatómicos han descrito hasta 317 ganglios cervicales, lo que representa 317 posibilidades de adenopatía. Sin embargo muchos niños normales tienen ganglios palpables, que no deben ser considerados adenopatías. Girodías considera que en pacientes normales, un 17% de los recién nacidos tienen adenopatías palpables, un 41% de los lactantes, el 18% de los niños entre 1 y 12 años y en un 22% de los adolescentes se pueden palpar adenopatías cervicales sin ninguna patología. Sin embargo hay otros ganglios que consideramos de entrada patológicos.

¿Qué hacemos ante la sospecha de posible ganglio patológico?

**F.J.:** En primer lugar debemos establecer un diagnóstico sindrómico de aproximación de adenopatía de causa infecciosa y una vez realizado iniciar tratamiento empírico antibacteriano. Hay que tener en cuenta que la mayor parte de las adenopatías cervicales son de origen infeccioso y que en su etiología se ven involucrados gran variedad de bacterias, virus, parásitos y hongos.

Para lograr un diagnóstico de adenopatía infecciosa debemos hacer una buena anamnesis, en la que investigaremos: antecedentes de problemas dentales, infecciones de piel en la proximidad, exposición a animales, duración de la enfermedad, contacto con tuberculosos, riesgo de VIH, etc. En la exploración física buscaremos la presencia de: adenopatías en otras regiones ganglionares, hepatoesplenomegalia, lesiones orofaríngeas, dentales, exantemas, etcétera.

Podemos considerar hallazgos a favor de adenopatía infecciosa bacteriana: aumento rápido del tamaño, signos inflamatorios locales, adenopatía única, fiebre, dolor local, bordes mal definidos y la no adherencia a planos profundos. Por el contrario, a favor de una adenopatía por virus, hongos o parásitos: inflamación menos intensa, adenias en otras regiones, hepatoesplenomegalia y exantemas generalizados.

Si existe fuerte sospecha de que estamos ante un cuadro infeccioso, comenzaremos tratamiento antibiótico empírico, dirigido a los agentes bacterianos que están más frecuentemente involucrados en la etiología de la enfermedad como son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus b-hemolítico* del grupo A (EBHGA), ambos suponen casi el 90% de la etiología de esta entidad. Los microorganismos anaerobios son excepcionales y sólo entran en consideración cuando existe patología dental.

El tratamiento antibiótico inicial irá orientado hacia el *S. aureus* y el EBHGA, bien por vía oral o intravenosa en función de la intensidad del cuadro y de la tolerancia oral del niño. Utilizamos por vía oral amoxicilina/clavulánico (50 mg/kg/24h, en 3 dosis), cefuroxima axetil (30 mg/kg/24h, en 2 dosis), o cloxacilina 50-100 mg/kg/24h, en 4 dosis). Por vía intravenosa: amoxicilina/clavulánico (100 mg/kg/24h, en 4 dosis), cefuroxima (100-150 mg/kg/24h, en 3 dosis) o cefotaxima (200 mg/kg/24h, en 4 dosis) + cloxacilina (100 mg/kg/24h, en 4 dosis). En alérgicos a los b-lactámicos se pueden utilizar macrólidos o clindamicina. El inconveniente de este último antibiótico es que para su administración por vía oral sólo existe en forma de cápsulas, que son de difícil toma para el niño pequeño, sin embargo sí puede utilizarse por vía intravenosa.

La duración del tratamiento debe ser de 10 días, pero hay que tener cuidado en aquellos casos que no inician mejoría al tercer o cuarto día.

**J.E.:** Si después de 72 horas de tratamiento antibiótico la adenopatía mejora, habrá que seguir en control, hasta terminar el tratamiento de 10 días y dar el alta. Pero puede ocurrir que con el tratamiento antibiótico descrito, no haya mejoría, en cuyo caso, ¿qué pruebas complementarias debemos realizar?

**F.J.:** Si no mejora al tercer o cuarto día de tratamiento hay que pensar en otra etiología distinta a la que hemos

orientado la antibioterapia o en una mala respuesta a la misma. Hay que continuar el tratamiento antibiótico, pero al mismo tiempo es recomendable efectuar algunas pruebas complementarias, fáciles de realizar en cualquier medio, como: hemograma, Mantoux, serologías TORCH y Epstein Bar y radiografía de tórax.

El hemograma nos puede orientar por el número de leucocitos, de neutrófilos o monocitos, incluso, a veces, nos vemos sorprendidos por la presencia de algún blasto. El Mantoux nos aproximaría a la etiología por Micobacterias típicas (tuberculosa) o atípicas. Las serologías nos ayudan al diagnóstico de adenitis debida a toxoplasma, CMV, herpes virus, rubéola o mononucleosis infecciosa. Por último, la radiografía de tórax nos podría poner en evidencia una tuberculosis pulmonar y que la adenopatía cervical pudiera ser manifestación de la misma enfermedad o, menos probablemente, pudiera observarse una masa tumoral mediastínica, expresión de un proceso maligno.

**J.E.:** Un hemograma y una bioquímica normales ¿descartan por completo la patología oncológica?

**A.C.:** Claro que no. Puede haber tumores como el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin (LNH) que se presentan con hemograma normal, incluso a veces en la fase precoz de una leucemia, puede haber infiltración medular sin que haya todavía células blásticas en sangre periférica.

**J.E.:** ¿Qué pruebas complementarias nos pueden alertar de un proceso hemato-oncológico?

**A.C.:** Mientras que unas pruebas elementales normales no descartan la existencia de un proceso hemato-oncológico, la alteración de algunos exámenes complementarios pueden hacer sospechar su existencia. Por ejemplo: una radiografía de tórax en la que se evidencie un ensanchamiento mediastínico obligará a descartar un proceso linfoproliferativo; un hemograma con presencia de importante anemia o trombopenia más leucocitosis o leucopenia (con o sin células blásticas), orientará hacia una posible leucemia; una bioquímica con aumento de la LDH, hiperuricemia, hiperfosforemia, trastornos de la calcemia, etc., debería hacer descartar la posible existencia de un síndrome de lisis tumoral.

**J.E.:** Si a pesar de todo ello, no hemos conseguido llegar a un diagnóstico etiológico, deberemos realizar otras pruebas complementarias. ¿Cuáles son?

**F.J.:** Si a pesar del tratamiento antibiótico durante 10 días y de las pruebas complementarias que hemos realizado no hemos conseguido la curación, ni averiguar la etiología de la adenopatía, debemos efectuar una PAAF. Esta prueba diagnóstica nos permitirá: conocer las características anatomopatológicas del ganglio; detectar bacilos ácidoacohol resistentes (BAAR), mediante tinción de Ziehl

Nielsen; y, por último, realizar cultivo de bacterias y Mycobacterias.

**J.E.:** La punción aspiración con aguja fina (PAAF), ¿qué es?

**R.A.:** La Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF abreviado en castellano), es considerado hoy en día como un «Standard» diagnóstico en patología. Se trata de una prueba o herramienta diagnóstica (y en ocasiones terapéutica) rápida, sencilla y barata que permite una orientación diagnóstica tanto de masas palpables como en órganos profundos (en este caso la ejecución la realiza el radiólogo, guiada por ecografía o TAC).

Sus indicaciones, en el caso que nos ocupa, serían cualquier masa cervical que no sea un obvio absceso, y que persista tras 2 semanas de antibioticoterapia.

Se utiliza una aguja Fina (23G), hecho que reduce el sangrado, y evita, en casos de neoplasia, la propagación del tumor. No presenta contraindicaciones, salvo quizá las neoplasias vasculares, por motivo obvio.

**J.E.:** Pero, a veces, a pesar de su indiscutible utilidad, la PAAF por sí sola no es suficiente ya que agrupa sus diagnósticos en 4 categorías: A) Benigno o reactivo; B) Neoplásico C) Atípico (sospechoso) y D) No diagnóstico, de las cuales las 2 primeras son muy útiles, pero las otras dos no permiten un diagnóstico seguro. Ahora bien, si asociamos la PAAF con la ECO se puede llegar a dar casi el 99 % de diagnósticos certeros.

A pesar de ello el interés de la PAAF no es sólo establecer un diagnóstico de malignidad, sino que tiene otras muchas posibilidades. ¿Cuáles son?

**R.A.:** La PAAF presenta varias facetas diagnósticas, que podemos resumir en:

- Estudio morfológico: Es el principal, y frecuentemente el único, y el que permite una orientación nosológica del proceso cervical ocupante de espacio. Las tinciones más habituales son la de Papanicolaou, y el Panóptico de Papanhein (variante de tinción «hematológica» de Romanovsky).
- Técnicas especiales:
  - Histoquímica: PAS (para evidenciar hongos), Ziehl-Nielsen (para evidenciar bacilos ácido-alcohol resistentes...).
  - Inmunohistoquímica: Marcadores de linaje.
- Estudio microbiológico (una parte del material puncionado se remite al S.º de Microbiología), para realizar:
  - Cultivo convencional.
  - Cultivo hongos (Sabouraud).
  - Baciloscopia y Löwenstein.
  - PCR de Micobacterias.

**J.E.:** Si a pesar de ello, no llegamos a un diagnóstico fiable, habrá que realizar una biopsia. ¿Qué ventajas/inconvenientes, tienen la PAAF y la biopsia?

**R.A.:** La PAAF presenta una serie de ventajas y desventajas respecto a la biopsia:

**\*Ventajas:**

- Aumento del muestreo.
- Menos invasiva.
- Diagnóstico inmediato.

**\*Desventajas:**

- Baja calidad en caso de personal no experimentado.
- Material limitado para técnicas complementarias.

Cabe reseñar, por último, como conclusión IMPOR-TANTE, que **una PAAF equívoca o sospechosa en nódulo pediátrico exige un estudio biópsico para descartar neoplasia o proceso granulomatoso.**

**J.E.:** Si llegamos al diagnóstico de Mycobacterias, debemos enfocar su tratamiento específico. Sin embargo, el manejo clínico de estos gérmenes no es fácil. ¿Cuál es pues la pauta a seguir ante la TBC y otras Mycobacterias?

**F.J.:** Al diagnóstico de adenitis por M. típicas o atípicas se llega por la prueba de Mantoux o por la existencia de BAAR (+) en la muestra conseguida por PAAF. La diferenciación entre ambas se conseguirá con el cultivo, pero el principal inconveniente que tiene es que se trata de un microorganismo de crecimiento muy lento y los resultados no se obtienen hasta que han transcurrido 30 o 40 días. Por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) podemos realizar diagnósticos más rápidos.

Existen datos que nos orientan hacia una etiología tuberculosa, como: existencia de contacto con un adulto enfermo de tuberculosis activa o familiares próximos que tengan Mantoux positivo; Mantoux mayor de 15 mm; radiografía de tórax patológica; presencia de hallazgos histopatológicos sugestivos; paciente mayor de 4 años; o detección rápida por PCR de bacilo tuberculoso.

Si se llega al diagnóstico de M. atípica, el tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica. A veces, no es posible la exéresis, debido fundamentalmente a las características de la adenopatía, como su situación, fistulización, compromiso de estructuras vecinas, etc., entonces hay que realizar tratamiento farmacológico, que va a depender del tipo de M. atípica. Nosotros iniciamos tratamiento empírico con rifabutin + claritromicina o azitromicina, que posteriormente puede modificarse en función de la M. atípica aislada. La duración suele ser de entre 3 a 6 meses. En ocasiones se asiste a una mejoría de la adenopatía que permite su extirpación.

Si se llega al diagnóstico de M. tuberculosa, el tratamiento de elección es el farmacológico con isoniazida + rifampi-

cina + pirazinamida durante 2 meses, seguido durante 4 meses mas con isonizada + rifampicina exclusivamente.

A veces, se nos presenta una duda razonable entre M. típica o M. atípica como causante de la enfermedad. En estos casos, si no es fácil la extirpación quirúrgica, optamos por iniciar tratamiento antituberculoso hasta que el cultivo nos aclare la etiología.

**J.E.:** Pero es posible que desde un primer momento sospechemos que se trata de una neoplasia, así que, incluso antes de realizar la PAAF, ¿qué datos clínicos nos pueden hacer sospechar un proceso oncológico?

**A.C.:** a) La presencia de una adenopatía indolora que persista a pesar del tratamiento antibiótico y antiinflamatorio. b) La adenopatía que persiste más de 6 semanas o que continúa aumentando de tamaño a lo largo de dos semanas. c) Que haya una palidez progresiva o existan síntomas acompañantes como fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso.

**J.E.:** ¿Qué datos de la exploración nos hacen sospechar un proceso oncológico?

**A.C.:** Que palpemos una adenopatía dura, no fluctuante, indolora o un conglomerado de adenopatías; que se trate de una adenopatía única localizada en zona laterocervical baja o supraclavicular; que esté adherida a planos profundos; que se acompañe de hepatoesplenomegalia, palidez y/o hematomas o lesiones purpúricas.

**J.E.:** Algunas de estas características podrían corresponder a una adenitis supurada, que habrá que valorar y

en su momento, drenar: ¿Cuándo se debe drenar una adenitis supurada?

**P.B.:** Una adenitis supurada, como cualquier absceso de otra localización, debe ser drenada cuando fluctúe. Conviene destacar que en los abscesos cervicales, la fluctuación tarda en aparecer por la presencia de las fascias cervicales superficial y profunda, que dificultan la aparición precoz de dicha fluctuación.

**J.E.:** ¿Qué procesos oncológicos pueden manifestarse con o cómo una tumoración cervical?

**A.C.:** En niños menores de seis años hay que pensar por su incidencia a esta edad, en leucemia, linfoma no Hodgkin (LNH), neuroblastoma y rhabdomyosarcoma. En mayores de seis años el proceso oncológico que con más frecuencia se presenta como adenopatía cervical es el linfoma de Hodgkin (más del 80% de los linfomas de Hodgkin tienen localización cervical) .Y no hay que olvidarse de los tumores claramente infrecuentes en la infancia pero que podrían manifestarse como tumoraciones cervicales, como el carcinoma de tiroides, el carcinoma nasofaríngeo y el fibrosarcoma.

**J.E.:** Así pues al seguir el algoritmo de la Figura 1, llegaremos al diagnóstico de casi cualquier adenopatía cervical. Hubiéramos podido diagnosticar: Adenopatías bacterianas y por Mycobacterias, adenopatías víricas, fúngicas etc. Hiperplasia reaccional. Hodgkin, linfomas no Hodgkin, leucemias, sarcomas, etc. Linfangioma quístico, quiste branquial, quiste dermoide, tiroides ectópico, etc.

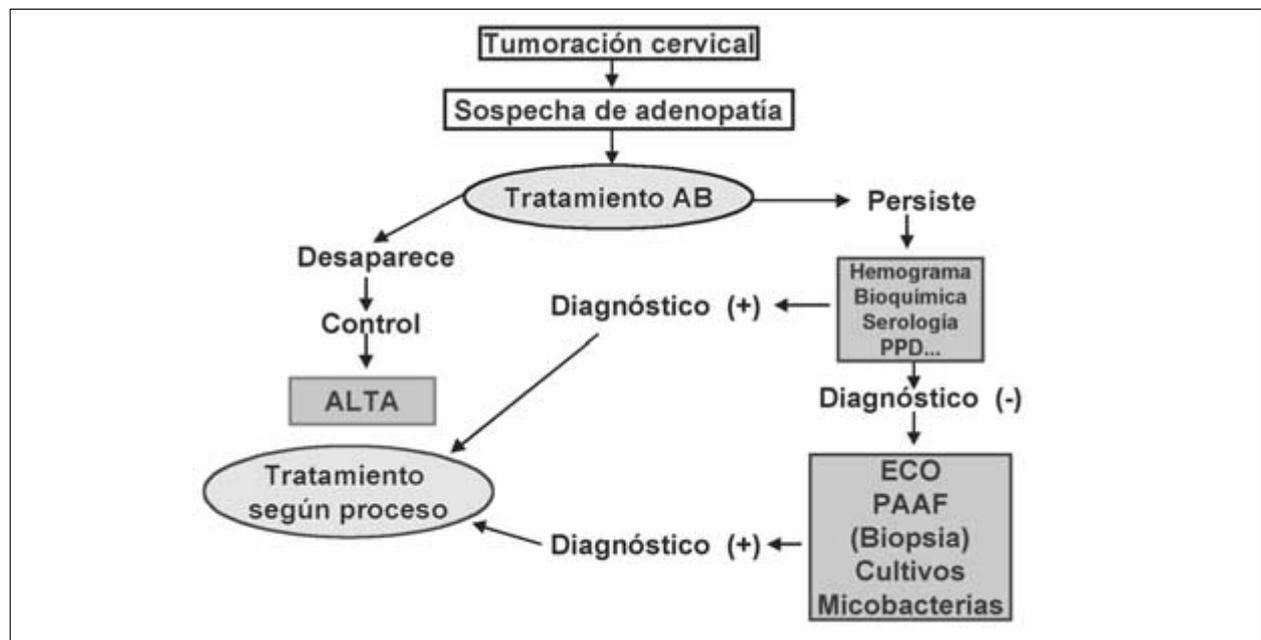


Figura 1.

# Introducción. Sesión Taller sobre hipercolesterolemia en el niño

Antonio Baldellou Vázquez

Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Infantil «Miguel Servet». Zaragoza.

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2005;35:21-23]

El colesterol es un esteroide de 27 átomos de carbono, formado por un núcleo esteroideo con un grupo hidroxilo en un extremo y una cadena hidrocarbonada en el otro y con destacadas funciones biológicas en el organismo. Es componente esencial de las membranas celulares y de la mielina del sistema nervioso y resulta imprescindible para asegurar su correcta estructura y función. Interacciona íntimamente con el sistema *hedgehog* de transmisión de señales intracelulares asegurando el normal desarrollo embrionario durante la vida intrauterina y protegiendo contra la aparición de algunos procesos tumorales durante la vida extrauterina. Es necesario para la síntesis de las hormonas esteroideas, de los de los ácidos biliares y de la vitamina D.

El feto recibe un pequeño porcentaje del colesterol a través de la placenta, especialmente durante el primer trimestre del embarazo y el resto debe ser sintetizado por el propio feto. Durante la vida extrauterina el colesterol procede de la ingesta dietética y de la síntesis cerebral, intestinal y especialmente hepática. La proporción entre el origen exógeno (alrededor del 10%) y el endógeno (alrededor del 90%) depende de la edad, de la dieta y de los mecanismos de autorregulación de absorción y síntesis endógena. En general cuanto más aporte dietético y colesterol intracelular existe tiene lugar menos síntesis de colesterol y viceversa.

La absorción intestinal del colesterol tiene lugar a través de los receptores ABCG5 y ABCG8 de los enterocitos del duodeno y del yeyuno, donde se une a triglicéridos y a determinadas apolipoproteínas, para formar quilomicrones que son secretados a la sangre a través del sistema linfático. Convertidos en «remanentes de los quilomicrones» por la enzima lipoproteín lipasa (LPL) son atrapados por el hígado a través de receptores Apo E específicos. Este colesterol hepático tiene cuatro posibles destinos: puede ser esterificado y almacenado en los hepatocitos; puede pasar a formar parte de las VLDL y secretado al torrente circulatorio; puede ser excretado directamente a través de la bilis; o puede ser convertido en ácidos biliares.

La síntesis endógena se produce a partir del Acetil-CoA, que procede fundamentalmente de la glicolisis en el cerebro y de la degradación de los ácidos grasos y otros productos energéticos en el resto del organismo. Se trata de una larga y compleja vía metabólica en la que resulta clave la síntesis de mevalonato y la actividad del enzima hidroximetil-glutaril-CoA reductasa y en la que los metabolitos intermedios y el propio colesterol actúan como sistemas de «retrocontrol». Los triglicéridos y el colesterol sintetizados en el hígado junto a determinadas apolipoproteínas pasan al torrente circulatorio en forma de VLDL. Éstas son convertidas en «remanentes de VLDL» (tras hidrólisis por LPL) y en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). El 50% de las «remanentes de VLDL» son eliminadas por el hígado mediante la unión de la Apo E a los receptores para «remanentes», mientras que el resto se convierten en LDL (cuya única apolipoproteína es la Apo B-100) que es el mayor sistema de transporte del colesterol por la sangre. El 70% de las LDL son atrapadas por los receptores LDLR hepáticos, vía Apo B-100, y el resto por los de las células extrahepáticas. Las partículas LDL sufren un proceso de endocitosis tras el cual los esteres del colesterol de las LDL son hidrolizados por una lipasa ácida y mientras el receptor LDL regresa a la membrana celular, el colesterol liberado puede utilizarse para la síntesis de membranas celulares u hormonas esteroideas o puede ser reesterificado con ácidos grasos monoinsaturados para almacenarse dentro de la célula.

La vía «reversa» o metabolismo de las HDL es menos comprendida. Las HDL se forman a partir de las ApoA-I sintetizadas en el hígado e intestino que interaccionan con las células periféricas para eliminar el colesterol en exceso. El colesterol no esterificado, asociado a las HDL «nacientes» es el sustrato para el enzima plasmático lecitina-colesterol-aciltransferasa (LCAT) que de lugar a la esterificación del colesterol y al crecimiento de las HDL. Estas moléculas pueden transferir los esteres de colesterol directamente al hígado (a través de la HDL3 o vía receptor SRB1) o transfiriendo su colesterol a las VLDL e IDL que posteriormente lo transportan al hígado vía LDL<sup>(1)</sup>.

Un complejo sistema metabólico asegura pues, unos niveles adecuados de colesterol intracelular y plasmático. En él intervienen enzimas, receptores y proteínas de transporte presentes en el intestino delgado, hígado, células periféricas y plasma. Niveles plasmáticos o celulares inadecuados por defecto se asocian a graves alteraciones orgánicas y funcionales embrionarias y posnatales. Por el contrario un exceso de colesterol, especialmente en forma de VLDL o LDL (que es su principal transportador por la sangre) contribuye, a través de mecanismos fisiopatológicos cada vez mejor conocidos a la formación de placas ateróscleróticas en las arterias y a las manifestaciones clínicas de las enfermedades cardiovasculares.

Las causas del aumento de colesterol en sangre pueden ser debidas a trastornos primarios del metabolismo lipídico o pueden ser consecuencia de alteraciones de otros órganos o sistemas de la economía. En este momento se conocen seis defectos génicos de carácter mendeliano, responsables de hipercolesterolemia pura y dos responsables de hiperlipidemias mixtas (aumento de colesterol total y de triglicéridos); pero en la gran mayoría de los pacientes con hipercolesterolemias primarias la etiología es poligénica o multifactorial, es decir que son debidas a la concurrencia de dotaciones génicas en las que intervienen varios o muchos genes no bien identificados junto a la presencia de factores ambientales como son hábitos higiénicos y dietéticos inadecuados. Entre las hipercoleste-

roleurias secundarias, destacan por su frecuencia y trascendencia las relacionadas con la diabetes y con enfermedades renales, hepáticas y tiroideas<sup>(2,3)</sup>. Tabla I.

Las enfermedades cardiovasculares representan una enorme carga sanitaria y suponen alrededor del 30% de la mortalidad total de los países sanitariamente desarrollados.

Se ha demostrado definitivamente que existe relación entre los niveles de colesterol sanguíneo y la lesión ateroesclerótica y se ha identificado a la hipercolesterolemia como factor de riesgo –entre otros– para enfermedad cardiovascular.

Existe evidencia científica de que los fenómenos de arteriosclerosis se inician en la infancia y adolescencia y de que los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular se mantienen a través del tiempo, desde el niño hasta el adulto.

Es evidente que la prevención de las enfermedades cardiovasculares mediante la supresión o modificación de los factores de riesgo debe iniciarse durante la infancia. Por el momento no es posible modificar los factores génicos, aunque su conocimiento resulta muy importante para diseñar la estrategia preventiva más adecuada en cada caso. La labor del pediatra debe centrarse en la adopción por parte de los niños y adolescentes de un

Tabla I. Hipercolesterolemias.

<b>HIPERCOLESTEROLEMIAS PRIMARIAS</b>		
	<b>Gen</b>	<b>Herencia</b>
<b>A) Monogénicas</b>		
<b>Puras</b>		
Hipercolesterolemia familiar A.D.	LDLR	A.D.
Apo B defectuosa familiar	APOB-100	A.D.
Hipercolesterolemia asociada a NARCI	PCSK9	A.D.
Hipercolesterolemia familiar A.R.	ARH	A.R.
Sitosterolemia	ABCG5/ABCG8	A.R.
Deficiencia de colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilasa	CYP7A1	A.R.
<b>Mixtas</b>		
Hiperlipidemia combinada familiar	?	?
Disbetalipoproteinemia	APO E	A.R. / A.D.?
<b>B) Poligénicas</b>		
<b>HIPERCOLESTEROLEMIAS SECUNDARIAS</b>		
Alteraciones tiroideas		
Alteraciones renales		
Diabetes		
Hepatopatías colostásicas		
Porfiria intermitente aguda		
Fármacos: andrógenos, ciclosporina, amiodarona, etc.		

régimen de vida saludable que incluye actividad física regular, índice de masa corporal (IMC) correcto, control de la tensión arterial, dieta adecuada y en ocasiones concretas uso de tratamientos farmacológicos<sup>(4,5)</sup>.

En la práctica, sin embargo, son todavía demasiados los temas relacionados con la prevención de la enfermedad cardiovascular desde la infancia que resultan confusos o poco definidos; y desde esta perspectiva cuatro son los aspectos que precisan atención especial.

Debe ser resuelto el método «ideal» para la identificación de los niños de riesgo y es preciso decidir si únicamente deben ser objeto de estudio aquellos que tienen antecedentes de riesgo conocidos o todos los niños en una edad determinada de la vida.

El diagnóstico genético de la hipercolesterolemia, sigue siendo posible en pocas ocasiones y cuando ello ocurre no es siempre fácil establecer una correlación

entre éste y el riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular; debido a la existencia de factores genéticos concurrentes que desconocemos en la mayoría de los casos. Por ello es preciso mejorar la valoración del perfil lipídico del paciente y de la familia y el análisis de los factores de riesgo presentes para decidir la conducta a seguir en cada caso<sup>(6)</sup>.

Es necesario definir mejor y de un modo más uniforme los criterios terapéuticos y la monitorización del tratamiento con el fin de poder valorar adecuadamente la respuesta terapéutica en cada caso<sup>(7,8)</sup>.

Es necesario poner el acento en las medidas terapéuticas centradas en el desarrollo de unos hábitos de vida saludables, y reservar las importantes modificaciones dietéticas y la terapia farmacológica para los pocos casos en los que verdaderamente están indicadas durante la infancia<sup>(6)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rader DJ. Genetic Dyslipoproteinemias. En: Blau N, Durand M, Blaskovics ME, Gibson KM eds. Physicians guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases, Springer-Verlag, Berlin, 2003; 537-550.
2. Hegele RA. Monogenic dyslipemias: window on determinants of plasma lipoprotein metabolism. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1.161-1.171.
3. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003; 111: 1.795-1.803.
4. Kavey R-E W, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American heart association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *J Pediatr* 2003; 142: 368-372.
5. O'Loughlin J, Lauzon B, Paradis G, Hanley J, Lévy E, Delvin E, Lambert M. Usefulness of the American Academy of Pediatrics. Recommendations for Identifying youths with hypercholesterolemia. *Pediatrics* 2004; 113: 1.723-1.727.
6. Tonstad S. Choices for treatment of hyperlipidaemia. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 289-298.
7. Aldámiz-Echevarría L, Pérez de Nanclares G, Alustiza E. Dislipemias genéticas. En: Sanjurjo P, Baldellou A eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergon, Barcelona, 2001, 307-322.
8. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CH R, Beaudet AL, Valle D, Sly WS eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease ed. McGraw Hill, New York, 2001; 2.863- 2.914.

## RECURSOS DE INTERNET RECOMENDADOS

**Asociación Española de Pediatría**

[www.aeped.es](http://www.aeped.es)

**Sección de Errores Congénitos del Metabolismo de la AEP**

[www.eimaep.org](http://www.eimaep.org)

**Fundación hipercolesterolemia**

[www.celesterofamiliar.com](http://www.celesterofamiliar.com)

**Asociación Internacional para el estudio de Errores Congénitos del Metabolismo**

[www.ssiem.org.uk](http://www.ssiem.org.uk)

# Bases moleculares de las hipercolesterolemias. Mutaciones prevalentes en España

Miguel Pocoví Mieras

Departamento de Bioquímica. Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza.

[Bol Pediat Arag Rioj Sor, 2005;35: 24-28]

## INTRODUCCIÓN

La acumulación de lípidos (colesterol y/o triglicéridos) en la sangre se denomina hiperlipidemias. En todas las poblaciones, las concentraciones de colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y fracciones del colesterol en las lipoproteínas son extraordinariamente variables. Esta variación en las concentraciones de lípidos es el resultado de complejas interacciones entre genes y ambiente. Por lo general, la concentración de lípidos plasmáticos que tenga una persona depende en gran medida de la dieta y el estilo de vida.

Las hiperlipidemias pueden ser debidas a causas primarias o genéticas o secundarias (Tabla 1). Se denominan hipercolesterolemias primarias a las elevaciones de colesterol debidas a causas genéticas y se pueden subdividir en hipercolesterolemias o hiperlipidemias mixtas, según predomine un aumento del colesterol plasmático o colesterol y triglicéridos. La Hipercolesterolemia Familiar (HF) debida a defectos en el gen del rLDL es la hipercolesterolemia monogénica más frecuente, sin embargo, hay otras hipercolesterolemias hereditarias que producen aumentos similares a la HF en el c-LDL (hiperlipidemia tipo IIa) y también una alta incidencia de enfermedad coronaria prematura (Tabla 2).

Tabla 1. Tipos de hipercolesterolemias y causas.

<b>Hipercolesterolemias secundarias</b> consecuencia de:	
Dieta rica en grasa saturada y colesterol	
Hipotiroidismo	
Síndrome Nefrótico	
Diabetes Mellitus, Insuficiencia renal crónica, alcohol	
Colestasis	
Porfiria aguda intermitente	
Fármacos: andrógenos, ciclosporina, amiodarona	
<b>Hipercolesterolemias primarias</b>	
	<b>Gen o genes implicados</b>
<b>Hipercolesterolemias</b>	
Hipercolesterolemia familiar	rLDL
Apo B-100 defectuosa familiar	apo B
Hipercolesterolemia asociada a NARC I	PCSK9
Hipercolesterolemia asociada a sitosterolemia	ABCG5 y ABCG8
Hipercolesterolemia autosómica recesiva	ARH
Hipercolesterolemia asociada con litiasis biliar	CYP7A1
Hipercolesterolemias asociadas a variantes raras de apo E	apo E
Hipercolesterolemia poligénica	Desconocido
<b>Hiperlipidemias mixtas</b>	
Hiperlipidemia familiar combinada	Desconocido
Hiperlipoproteinemia tipo III (disbetalipoproteinemia)	apo E, LH

**Tabla II.** Frecuencia de Hipercolesterolemias autonómicas dominantes.

Hipercolesterolemia familiar r-LDL	75-85%
Apo B100 defectuosa familiar (muy variable)	1-15%
Hipercolesterolemia asociada a NARC-I	2-5%
Hipercolesterolemia asociada a colesterol 7 $\alpha$ hidroxilasa	<1%
Hipercolesterolemia autosómica recesiva	<1%
Hipercolesterolemia asociada a sitosterolemia	<1%

**Tabla III.** Principales características de la Hipercolesterolemia Familiar.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperlipidemia: tipo IIa.</li> <li>• Herencia: Autosómica dominante.</li> <li>• Frecuencia:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Heterocigotos: 1/500.</li> <li>– En España 80.000-100.000 personas.</li> <li>– En el mundo 10 millones de personas.</li> </ul> </li> <li>• Lípidos en plasma: Aumento de colesterol y colesterol LDL con Triglicéridos y colesterol HDL: normales.</li> <li>• Características clínicas:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Xantomas tendinosos.</li> <li>– Enfermedad coronaria prematura.</li> </ul> </li> <li>• Defecto bioquímico: Mutaciones en el rLDL.</li> </ul>
---

## HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (HF)

La HF es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por el aumento del colesterol en sangre, xantomas en tendones y un riesgo muy elevado de enfermedad coronaria (Tabla 3). La concentración de colesterol en la sangre de las personas que la padecen está muy elevada. Esta concentración se encuentra elevada desde la infancia y permanece elevada a lo largo de toda la vida y sólo se producen pequeñas variaciones con la dieta. La HF es consecuencia de distintos defectos en un gen que está en el cromosoma 19 y que se denomina receptor de las lipoproteínas de baja densidad (rLDL), la proteína correspondiente controla la captación de las partículas LDL, que son las lipoproteínas que mayoritariamente transportan el colesterol de la sangre. El rLDL regula el contenido de colesterol del interior de las células.

La frecuencia de esta enfermedad en la población es una de cada 400-500 personas, por lo que se estima que en España puede haber entre 80.000-100.000 sujetos con HF, y unos 10 millones en la población mundial, siendo por tanto una de las enfermedades monogénicas más frecuentes. La frecuencia de personas con defectos en las dos copias del gen (homocigotos) es baja (1/1.000.000 personas) y estos pacientes suelen presentar enfermedad coronaria durante la primera o segunda década de vida. La concentración de colesterol total está muy elevada en los pacientes homocigotos, por encima de 500 mg/dl, con medias en torno a 700 mg/dl.

La Hipercolesterolemia Familiar no tratada acorta la esperanza de vida, entre 20 y 30 años, con respecto a la población general, ya que la mayoría de las personas que sufren esta hiperlipidemia fallecen de enfermedad coronaria prematura (ECP). La ECP es la manifestación más importante de la HF, ésta en pacientes homocigotos sin tratamiento suele aparecer en la edad pediátrica.

La heterogeneidad que presentan los pacientes con HF en cuanto a los niveles plasmáticos de cLDL y la incidencia de enfermedad coronaria se debe en parte a las diferencias en el tipo de mutación. El descenso que se produce en la concentración del cLDL en pacientes con HF heterocigotos tras el tratamiento con estatinas (inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMGCoA) reductasa) también depende, en parte, de la naturaleza de la mutación del gen del rLDL. En mayoría de los países donde las poblaciones son genéticamente heterogéneas, como ocurre en España, existe un amplio número de mutaciones entre los pacientes con HF. En nuestro país, varios grupos han analizado el gen del rLDL en pacientes diagnosticados clínicamente de HF, y hasta la fecha se han identificado más de 190 mutaciones distintas, muchas de las cuales no han sido descritas en otros países.

### Diagnóstico de la HF

Existen distintas formas de diagnosticar la HF:

a) **Diagnóstico basado en sintomatología clínica:** El aumento del colesterol plasmático no cursa por regla general con ningún cambio en las características externas que sea fácilmente observable, a excepción del caso de los xantomas tendinosos, pero ésta no es una característica generalizada entre los pacientes de HF. Así, por ejemplo, resulta muy infrecuente en pacientes menores de 20 años. En consecuencia, la detección de sujetos con HF basada exclusivamente en la presencia de xantomas tendinosos no es un método adecuado.

b) **Diagnóstico basado en las determinaciones de colesterol total y colesterol LDL:** La determinación del colesterol total y colesterol LDL no permite realizar una identificación inequívoca debido a la gran variabilidad clínica y bioquímica interindividual de estos parámetros, observada incluso entre los heterocigotos de la misma familia. En Finlandia demostraron que el error (sujetos mal diagnosticados) que se comete utilizando este criterio puede llegar a superar el 15%, incluso en familias en las que previamente se sabe que hay un paciente con HF. Por otra parte, en Holanda un estudio similar realizado en familias con HF ha demostrado que este porcentaje supera el 25%. Hay que señalar que la determinación de colesterol es un parámetro muy importante, indicativo de HF y que en ningún caso debe sustituirse, aunque no debe considerarse definitivo, sobre todo cuando se pretende identificar personas con HF a partir de «un caso índice».

c) **Métodos basados en análisis de funcionalidad del rLDL:** La función del rLDL puede medirse en el laboratorio en cultivos de fibroblastos procedentes del paciente para confirmar el déficit del receptor en los heterocigotos, o la ausencia de éste en los homocigotos. También, el defecto en el receptor puede analizarse en linfocitos estimulados en un medio deficiente en colesterol. Ambos métodos presentan el inconveniente de que hay un solapamiento en la actividad entre pacientes heterocigotos y normales, y por tanto no poseen suficiente poder discriminatorio.

d) **Diagnóstico genético.** Los métodos de diagnóstico basados en el análisis del ácido desoxirribonucleico (DNA) del gen del rLDL por técnicas de Biología Molecular son criterios basados en Negativo/Positivo y por lo tanto altamente específicos. Son los métodos recomendados por la OMS en el programa MedPed (Make Early Diagnosis-Prevent Early Deaths in MEDical PEDigrees). Sin embargo, en poblaciones donde existen un gran número de mutaciones en el gen del rLDL causantes de HF, y éstas se encuentran distribuidas a lo largo de todo el gen el diagnóstico genético, resulta complejo y laborioso.

El «International Panel of Management of Familial Hypercolesterolemia» recomienda hacer el diagnóstico genético en los casos siguientes:

- Poblaciones donde sólo unas pocas mutaciones del rLDL son responsables de la mayoría de casos de HF.
- Poblaciones donde se conocen la mayoría de mutaciones causantes de Hipercolesterolemia Familiar y se dispone de herramientas genéticas diagnósticas rápidas.
- Personas en las que el diagnóstico clínico no es concluyente y proceden de familias con mutación conocida.

España es un país en el que a pesar de que existe un gran número y heterogeneidad de mutaciones del rLDL, se conocen la mayoría de ellas y se dispone de una plataforma de diagnóstico rápida basada en un «biochip», por lo que el diagnóstico genético es el recomendable. Este «biochip» comercial, LipochipR, que analiza en paralelo todas las mutaciones encontradas y por tanto permite hacer un diagnóstico genético preciso, rápido y de forma sencilla.

## HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGÉNICA

Esta hiperlipidemia es la más frecuente de todas, se calcula que afecta al 3-4% de la población. Esta hipercolesterolemia tiene como principal característica la de ser

consecuencia de efectos genéticos y ambientales siendo más importante el componente ambiental que el genético. Entre un 10-20% de los pacientes tienen antecedentes familiares de hipercolesterolemia. No se conoce el tipo ni el número de genes que pueden estar implicados en la expresión de dicha hiperlipidemia, asociándose por regla general a hipertensión, obesidad y diabetes. Estos pacientes suelen responder bien al tratamiento dietético hipolipemiante y si hay sobrepeso a dietas bajas en calorías, reducción de grasa saturada, etc. Sus principales características se muestran en la Tabla 4.

## HIPERLIPIDEMIA FAMILIAR COMBINADA (HFC)

La Hiperlipidemia Familiar Combinada (HFC) es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por el aumento del colesterol y triglicéridos en sangre, y por regla general un descenso del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). En determinadas personas se presenta con sólo un aumento de colesterol, en otras sólo de triglicéridos o en combinación, y con tendencia a manifestar aumentos de colesterol y/o triglicéridos en el transcurso del tiempo (Tabla 5).

Tabla IV. Principales características de la Hipercolesterolemia Poligénica.

- Frecuencia: 3-4%. En España 900.000 - 1.200.000.
- Herencia: Poligénica.
- Patología: Desconocida.
- Edad de comienzo: Generalmente después de los 20 años aunque se dan casos en la infancia.
- Colesterol: >Percentil 90-95.
- Lipoproteínas: Aumento de colesterol- LDL.
- Xantomas: Ausentes.
- Cardiopatía isquémica: Sí >60 años.
- Asociación con hipertensión, obesidad y/o diabetes: Sí.

Tabla V. Principales características de la Hiperlipidemia Familiar Combinada.

- Frecuencia: 1-2%. En España 350.000-400.000.
- Herencia: Autosómica dominante.
- Patología: Desconocida.
- Edad de comienzo: Generalmente después de los 20 años, aunque en niños también se manifiesta frecuentemente.
- Lípidos: Fenotipo variable IIa,IIb, IV.
- Lipoproteínas: Aumento de patículas LDL / VLDL, descenso de HDL.
- Xantomas: Poco frecuentes.
- Cardiopatía isquémica: 45-55 años.
- Asociación: Hipertensión arterial, obesidad y/o diabetes.

La HFC es un defecto de gran importancia, ya que predispone de forma grave al desarrollo de arteriosclerosis prematura a los sujetos que la padecen. Alrededor del 20% de todas las personas que tienen enfermedad coronaria prematura lo son debido a esta hiperlipidemia. La HFC no tiene ninguna prueba diagnóstica inequívoca, lo que dificulta su diagnóstico preciso. Los sujetos afectados de HFC tienen por regla general una hiperlipidemia mixta (aumentos de colesterol y triglicéridos en sangre), que se hereda de padres a hijos y con enfermedad coronaria en la familia.

La herencia en la HFC es compleja, el gen o genes responsables de este defecto no son conocidos, pero muy posiblemente se trata de una enfermedad con importante heterogeneidad etiológica genética, es decir, que mutaciones en diferentes genes pueden dar lugar a la misma enfermedad. Junto al efecto de un gen principal responsable de la enfermedad, intervienen otros genes modificadores o moduladores, factores no modificables como la edad o el sexo, y por último una importante influencia ambiental; todo ello condiciona un fenotipo final muy variable.

El mecanismo causante de la HFC es la hiperproducción de partículas de muy baja densidad (VLDL) por parte del hígado. Este defecto va acompañado de alteraciones en el catabolismo de partículas ricas en triglicéridos tanto de origen endógeno como exógeno. El aumento en la síntesis de triglicéridos por parte del hígado es el factor determinante de la sobreproducción de VLDL en la HFC. La síntesis aumentada de apolipoproteína B, principal apolipoproteína de las VLDL, y de ésteres de colesterol parece un fenómeno secundario consecuencia de la producción aumentada de triglicéridos. Como la disponibilidad hepática de ácidos grasos libres (AGL) es a su vez lo que principalmente determina la síntesis de triglicéridos, se cree que es uno de los mecanismos patogénicos, posiblemente el principal, de la dislipemia en la HFC, y sería consecuencia de una concentración elevada de AGL.

El aumento de partículas VLDL condiciona un aumento de su transformación a lipoproteínas de baja densidad LDL. La sobreproducción de triglicéridos por parte del hígado lleva a una acumulación de los mismos en las VLDL y a un mayor intercambio desde las VLDL hasta las HDL y LDL por la acción de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). Este enriquecimiento en triglicéridos favorece su catabolismo por la acción de la lipasa hepática (LH), lo que causa descensos en la concentración de HDL y la aparición de LDL densas y pequeñas con capacidad aterogénica.

La HFC no tiene ninguna prueba diagnóstica de certeza, ni unos criterios diagnósticos universalmente aceptados. El diagnóstico debe basarse en el estudio familiar y la exclusión de otras enfermedades. El análisis familiar muestra una presentación autosómica dominante de hiperlipidemia en sujetos mayores de 20 años. Es frecuente encontrar diferentes fenotipos, pero suele predominar la hiperlipidemia mixta. Una vez demostrado el carácter

familiar, la exclusión de HF no suele ser difícil, por la presencia de hipertrigliceridemia y ausencia de xantomas en tendones en la HFC. El diagnóstico diferencial entre HFC e HLP tipo III de presentación dominante por variantes de apo E raras es difícil y a menudo requiere la determinación del genotipo de apo E y separación de lipoproteínas por ultracentrifugación para descartar un aumento de partículas LDL. En la HFC, es frecuente la presencia de otras alteraciones metabólicas en la familia que ayudan a establecer el diagnóstico; entre ellas destacamos un colesterol HDL bajo, la hiperuricemia, el sobrepeso, la hiperglucemia y la elevación discreta de enzimas hepáticas por esteatosis.

### HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO III (DISBETALIPOPROTEINEMIA)

La Hiperlipoproteinemia tipo III (HLP tipo III) es un trastorno de origen genético que se presenta con elevación de colesterol y triglicéridos plasmáticos, Tabla 6. Las elevadas concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos se deben a un aumento de unas lipoproteínas procedentes de los quilomicrones de origen intestinal y del catabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) de origen hepático. Debido a que la HLP tipo III se produce por acumulación de partículas beta (remanentes) a veces se le ha dado el sobrenombre de «enfermedad de la beta ancha» y más frecuentemente de «disbetalipoproteinemia».

Las partículas remanentes son retiradas de la circulación sanguínea por el hígado. En este proceso se adquiere una mayor proporción de apolipoproteína E (apo E) en su superficie gracias a que incorporan la apo E secretada por los hepatocitos. Tras esta etapa de procesamiento y enriquecimiento en apo E las partículas remanentes son captadas e internalizadas por el hepatocito. La apolipoproteína E es polimórfica y presenta tres formas frecuentes en la población, E2, E3 y E4. La forma más frecuente es apo E3 mientras que el alelo E2 es la alteración más frecuente asociada a hiperlipoproteinemia tipo III.

En la mayor parte de los casos, la HLP tipo III se presenta de forma esporádica, y excepcionalmente puede presentarse con herencia dominante asociada a variantes raras de apo E una de las cuales, la apo E2, Arg136Ser, es frecuente en nuestro país.

Es característica la presencia de xantomas palmares estríados; estos «xantomas de las estrías palmares» son patognomónicos de la HLP tipo III. La cardiopatía isquémica es la causa principal de muerte en la HLP tipo III, y, como ocurre en la Hipercolesterolemia Familiar, suele adelantarse una década en los varones con respecto a las mujeres. En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 50% de los sujetos presentan alguna lesión de arteriosclerosis. Los accidentes vasculares periféricos suelen ser casi tan frecuentes como los coronarios, mientras que los cerebrales parecen estar sólo discretamente elevados con respecto a población general.

**Tabla VI.** Principales características de la Hiperlipoproteinemia tipo III (Disbetalipoproteinemia).

- Frecuencia 1-2/ 5.000. En España 8.000-10.000.
- Herencia.
  - Autosómica recesiva + factor/es adicionales.
  - Autosómica dominante + factor/es adicionales.
- Defecto genético : E2/E2 u otros mutantes de apo E.
- Lípidos plasma.
  - CT y TG elevados.
  - c-VLDL / TG\* > 0.30; C-VLDL / TG-VLDL\* > 0.42.
  - Aumento de partículas remanentes.
  - Banda beta-ancha (electroforesis).
- Clínica.
  - Xantomas cutáneos, palmares estriados, tuboeruptivos.
  - Enfermedad vascular periférica, coronaria prematura.

\*Concentraciones expresadas en mg/dl.

Los factores que aumentan la producción de VLDL, como la hiperlipidemia familiar combinada, dietas ricas en grasa saturada y/o colesterol, la diabetes mellitus o la obesidad van a ser claves para que determinados sujetos expresen la HLP III. Del mismo modo, aquellos factores que disminuyen el número o afinidad de receptores hepáticos van a empeorar la HLP III, entre ellos, la edad, el hipotiroidismo y la menopausia. La presencia de una hiperlipidemia mixta en presencia de un genotipo de apo E compatible (E2/E2 o variantes de apo E con herencia dominante) es suficiente para hacer el diagnóstico de HLP tipo III. Esto simplifica el diagnóstico, ya que la ultracentrifugación es un método caro, laborioso y no exento de errores. Por tanto, la observación de un genotipo E2/E2, o bien la presencia de una variante rara de apo E asociados a esta hiperlipidemia, confirma el diagnóstico de HLP tipo III.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: The metabolic and molecular basis of inherited disease. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Eds. McGraw-Hill, New York, 2001. Vol. II, 120; 2.863-2.913.
2. WHO. Human Genetics Program. Familial Hypercholesterolaemia, a global perspective. Ginebra. WHO 1999.
3. International Panel of Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the Management of heterozygous Familial Hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2004; 173: 55-68.
4. Civeira F, Cenarro A. Relación entre fenotipo y genotipo en la hipercolesterolemia familiar monogénica. Clin Invest Arteriosclerosis 1997; 9: 23-34.
5. Pocovi M, Civeira F, Alonso R, Mata P. Familial hypercholesterolemia in Spain: case-finding program, clinical and genetic aspects. Semin Vasc Med 2004; 4: 67-74.
6. Porkka KVK, Nuotio Y, Pajukanta P, Ehnholm C, Suurinkeroinen L, Syvanne M, et al. Phenotype expression in familial combined hyperlipidemia. Atherosclerosis 1997; 133: 245-253.
7. Mahley RW, Rall SC. Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): The role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. En: The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. 7ª Edición. New York: McGraw Hill 1995: 1.953-1.980.

## INFORMACIÓN POR INTERNET

**Base de datos del University College London:**  
<http://www.ucl.ac.uk/fh>

**Bases de datos de mutaciones. Software y bases de datos para mutaciones en genes humanos:**  
<http://www.umd.necker.fr>

**Web de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar:**  
<http://www.colesterolfamiliar.com>

**Fundación del corazón inglesa Heart UK:**  
<http://www.heartuk.org.uk>

# La enfermedad cardiovascular del adulto ya se inicia en el niño

Luis Escosa Royo

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario «Miguel Servet». Zaragoza.

[Bol Pediat Arag Rioj Sor, 2005;35: 29-31]

Las enfermedades del aparato circulatorio constituyen un auténtico problema en nuestra civilización. En el año 1990 fallecieron en el mundo seis millones de personas por cardiopatía isquémica, para el año 2020, esta enfermedad seguirá siendo la primera causa de muerte en los países industrializados y la tercera en los que actualmente están en vías de desarrollo. El año 2001 en España, el 29% de los varones fallecieron por enfermedades circulatorias y el 28% por tumores. Entre las mujeres, el 40% perdieron la vida por enfermedades del sistema circulatorio y el 20% por causas tumorales. En España durante el año 2002 se produjeron unos 68.500 infartos agudos de miocardio, el 40% fallecieron antes de ingresar en el hospital y el 25% en el curso del mes siguiente al episodio. Fueron 33.500 los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST diagnosticados en nuestro país ese mismo año, el 4,5% murieron en el curso de los tres meses siguientes.

Existen una serie de factores de riesgo coronario responsables del desarrollo de la cardiopatía isquémica. Pueden clasificarse en:

- Factores no modificables:
  - Edad adulta.
  - Sexo masculino.
  - Antecedentes familiares de enfermedad aterosclerótica precoz.
- Factores modificables:
  - Hipercolesterolemia.
  - Tabaquismo.
  - Hipertensión arterial.
  - Diabetes, obesidad, sedentarismo, estrés, otros.

Si consideramos como cifras normales de LDL colesterol en una población sin cardiopatía isquémica entre 100-130 mgr/dl (personas con un solo factor de riesgo coronario o sin ninguno), las zonas mediterráneas de nuestro país junto con las Islas Canarias, presentaban en el año 2002 valores de LDL superiores a 100 mgr/dl. Es curioso que la dieta mediterránea, tan mencionada siem-

pre como protectora de la arteriosclerosis, ofrezca en estas zonas los mayores niveles del colesterol. España ha abandonado los hábitos de alimentación propios, para incorporarse a los habituales del teórico mundo civilizado.

El colesterol que ingerimos es hidrófobo, precisa la formación de lipoproteínas (núcleo constituido por triglicéridos y colesterol esterificado y superficie formada por colesterol libre, fosfolípidos y apolipoproteínas), para que pueda unirse al agua y desplazarse por el organismo. A nivel de los vasos sanguíneos, la arteriosclerosis comienza con la disfunción endotelial, las partículas de LDL colesterol en exceso atraviesan el endotelio disfuncionante, en el subendotelio sufren un proceso de oxidación, estimulan la producción de citocinas y moléculas de quimioatracción, siendo capaces de interiorizar dentro de la pared vascular a los monocitos y linfocitos T, como posibles células inflamatorias de respuesta al autoantígeno constituido por las LDL. Los monocitos captan las LDL oxidadas y se transforman en macrófagos de gran contenido lipídico, emigran hacia la superficie del vaso debajo del endotelio, y sufren una ruptura depositando en esta zona su contenido de colesterol cubierto por una cápsula fibrosa, formando la placa de ateroma. En dicha placa, existen elementos de ruptura de la misma constituidos por las células inflamatorias (macrófagos y linfocitos T), y elementos estabilizadores formados por las células musculares lisas de las cuales depende el caparazón fibroso. Cuando los elementos inflamatorios predominan sobre los estabilizadores, la placa de ateroma se rompe, se pone en marcha la agregación plaquetaria/coagulación con posterior formación del trombo oclusivo, pudiendo llegar a obstruir el vaso y desencadenar los eventos clínicos.

La arteriosclerosis se inicia en la infancia (estría grasa), se desarrolla entre los 20 y los 40 años (placas de ateroma ya evidentes en las autopsias de los soldados americanos muertos en las guerras de Corea y Vietnam) y se complican con manifestaciones clínicas (angor o infarto de miocardio), a partir de los 40-50 años aproximadamente en los varones y sobre los 60 años en las mujeres. El cardiólogo español Valentín Fuster y sus colaboradores definie-

ron por vez primera las características de las placas de aterosclerosis con riesgo de romperse o vulnerables. Las placas antiguas, calcificadas (capa fibrosa gruesa, escasas células inflamatorias, menor contenido lipídico y abundantes células musculares lisas) se consideran estables o sin tendencia a la ruptura. Las placas jóvenes, recientes, no calcificadas (capa fibrosa delgada, abundantes macrófagos y lípidos y escasas células musculares lisas) son inestables o con posibilidades de romperse.

## PREVENCIÓN DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La prevención de la cardiopatía isquémica implica:

- Cese del tabaquismo.
- Normalización del peso. Índice de masa corporal inferior a 27 kg/m<sup>2</sup>.
- Ejercicio regular. Al menos media hora diaria de paseo rápido la mayoría de los días de la semana.
- Antiagregación plaquetaria. En prevención primaria para aquellas personas que acumulan varios factores de riesgo. En prevención secundaria siempre.
- Medidas relajantes ante el estrés.
- Control biológico:
  - Tensión arterial inferior a 130/80 mmHg.
  - Lípidos: LDL inferior a 100mg/dl, triglicéridos inferiores a 150 mg/dl, HDL superior a 40 mg/dl.
  - Glucosa: Preprandial entre 90-130 mg/dl, postprandial inferior a 180 mg/dl, HbA1C inferior a 7%.

Recientemente se han publicado las nuevas normas del tratamiento de la hipercolesterolemia en los adultos. En realidad suponen una adaptación del NCEP (ATP III) publicado en el año 2001, tras los estudios aparecidos a lo largo de los dos o tres últimos años (HPS, PROSPER, ALLMAT, ASCOT y PROVEIT-TIMI 22).

Los diferentes tipos de riesgo de cardiopatía isquémica son:

–Riesgo muy alto: pacientes con enfermedad coronaria que además son diabéticos, fumadores persistentes, hipertensos, tienen triglicéridos elevados, HDL descendidas, obesos y aquellos que han sufrido un muy reciente ataque cardíaco. Se recomienda en este caso un nivel de LDL inferior a 70 mg/dl.

–Riesgo alto: personas con historia de cardiopatía isquémica, implantación de stent coronario o by-pass aortocoronario, presencia de arteriosclerosis no coronaria (carotídea o periférica), diabetes o dos o más factores de riesgo con posibilidades de mostrar eventos isquémicos en los siguientes diez años superiores al 20%. El LDL debe de ser inferior a 100 mg/dl.

–Riesgo moderado-alto: individuos con dos o más factores de riesgo y posibilidades de presentar eventos isquémicos en los siguientes diez años entre el 20-10%. Mantener el LDL inferior a 130 mg/dl.

–Riesgo moderado: dos o más factores de riesgo con posibilidades de eventos isquémicos a los diez años inferiores al 10%. LDL inferior a 130 mg/dl.

–Riesgo bajo. Personas con ningún o un factor de riesgo. LDL inferior a 160 mg/dl.

Todos los grandes estudios realizados con un número muy importante de pacientes y seguimientos prolongados en el tiempo, tanto en prevención primaria (AFCAPS, WOSCOPS, ASCOT, HPS) como en prevención secundaria (4S, LIPID, CARE, HPS), demostraron disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares con estatinas entre un 23-37%.

## PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR DESDE LA INFANCIA

La conferencia de la Sociedad Europea de Cardiología del día de San Valentín (mayo 2000) dice: «Cada niño nacido en el nuevo milenio tiene el derecho de vivir hasta la edad de al menos sesenta y cinco años, sin sufrir una enfermedad cardiovascular evitable».

Los hechos precursores de la cardiopatía isquémica del adulto se establecen en la infancia. Hasta no hace mucho tiempo, la prevención de la salud en el ámbito pediátrico se circunscribía a las «enfermedades de la infancia». Actualmente se enfoca la promoción de la salud infantil como prevención de la patología del adulto.

Se poseen valores de referencia de los principales factores de riesgo cardiovascular para la infancia y la adolescencia en España. Además, se sabe como actuar. Dos ejemplos:

–Se consideran cifras de tensión arterial en el límite de la normalidad, a la existencia de lecturas repetidas entre el percentil 90-95% correspondientes a su edad y sexo. Hipertensión arterial se define como valores iguales o superiores al percentil 95 al menos en tres ocasiones.

–Deben realizarse controles médicos periódicos de su colesterol, a los niños con determinaciones repetidas en el percentil superior al 95. Vigilancia cuidadosa en aquellos con antecedentes en familiares de primer grado (padres o abuelos), de hipercolesterolemia o infarto agudo de miocardio precoz (anterior a los cincuenta años).

Por tanto, si conocemos las cifras de referencia para los factores de riesgo cardiovascular en la población pediátrica española y sabemos cómo actuar, ya disponemos de los elementos adecuados para iniciar una correcta prevención de la cardiopatía isquémica en edades tempranas.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Velasco Rami JA y cols. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevención cardiovascular y rehabilitación cardíaca. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Marín E, Rodríguez L, Bosch X, Íñiguez A. eds. Tomo I, 465-492. Sociedad Española de Cardiología 2000.
- Göran K, Nilsson J. Patogenia de la aterosclerosis. *Cardiología*. Crawford MH, DiMarco JP, eds. Volumen I, 1.1.1-1.1.12. Ediciones Harcourt S.A. Madrid 2002.
- Fletcher GF, Oken KR, Safford RE. Rehabilitación global de los pacientes con enfermedad arterial coronaria. Braunwald's *Cardiología*. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Eds. Cap 39. Edición Marbán, S.L. Madrid 2004.
- Grundy SM. et al. NCEP Report. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. *Guidelines*. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
- Estudio Fuenlabrada. *An Esp Pediatr* 1989; 31: 342-349.
- Estudio RICARDIN. *An Esp Pediatr* 1995; 71: 255-258.
- Estudio GALINUT. Tesis Facultad de Medicina de Santiago de Compostela 1998.
- Conferencia del Consenso sobre Lípidos. *An Esp Pediatr* 1998; 118 (Supl 118): 1-8.
- Cardiovascular Health in Childhood. Guías de la American Heart Association (AHOY). *Circulation* 2002; 106: 143-160.

# Factores nutricionales relacionados con la hipercolesterolemia

Luis A. Moreno Aznar

E.U. Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza.

[Bol Pediat Arag Rioj Sor, 2005;35: 32-33]

La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. Su importancia deriva de que puede estar presente desde la edad infantil y contribuir a la presencia de lesiones de arteriosclerosis a partir de las primeras décadas de la vida. El desarrollo de la placa de ateroma está condicionado no sólo por la exposición a un fenotipo lipídico desfavorable, sino también a otros factores como son las anomalías en el metabolismo de los hidratos de carbono y la hipertensión arterial entre otros. La hipercolesterolemia se debe en algunos casos a factores genéticos bien definidos, aunque la mayoría de las veces es de origen multifactorial.

El efecto de los nutrientes en el perfil lipídico se resume en Tabla I. Destacar que el nutriente que presenta un efecto más favorable es la grasa monoinsaturada, cuya principal fuente en nuestro medio es el aceite de oliva. El aceite de oliva disminuye las concentraciones de colesterol total y LDL-colesterol y aumenta las concentraciones de HDL-colesterol, sin modificar las de triglicéridos; además, la ingesta elevada de grasa monoinsaturada disminuye la susceptibilidad de las partículas LDL a la oxidación (las LDL que se depositan en las placas de ateroma son LDL oxidadas). La gran mayoría de estudios realizados sobre la relación entre la ingesta y el metabolismo lipídico se han realizado en adultos. Aunque es de esperar que el efecto sea el mismo, hay que ser prudentes a la hora de hacer extrapolaciones de un grupo a otro.

Entre los principales factores de riesgo cardiovascular modificables, destacan, además del tabaquismo, la hipertensión arterial, el aumento de LDL-colesterol, la disminución de HDL-colesterol, la obesidad, el sedentarismo y la diabetes tipo 2. El impacto de estos factores de riesgo es similar, aunque se sabe que, en un mismo individuo, conforme aumenta el número de factores de riesgo, la probabilidad de presentar manifestaciones clínicas en el futuro, aumenta de forma exponencial. Desde este punto de vista, se ha descrito lo que se denomina actualmente como síndrome metabólico, que se define como la presencia en un mismo individuo de algunos de los siguientes factores de riesgo: obesidad, resistencia a la insulina-hiperinsulinismo, dislipidemia (concentraciones elevadas de triglicéridos y bajas de HDL-colesterol), intolerancia a la glucosa y/o diabetes tipo 2 e hipertensión. En niños y adolescentes se ha descrito recientemente la presencia de síndrome metabólico, especialmente en niños con obesidad, aunque los criterios diagnósticos están todavía por definir. Se ha observado que, en adolescentes y adultos jóvenes, el síndrome metabólico se asocia a disfunción endotelial y que la ingesta de frutas y verduras sería un factor protector de la presencia de síndrome metabólico. Por esta y otras razones, se recomienda la ingesta elevada de estos alimentos, ya que además se ha observado que, en niños con hiperlipidemia, la suplementación con vitaminas C y E mejora de manera significativa la función endotelial.

El patrón alimentario que se debe recomendar a la población general y también a los niños con hipercolesterolemia, es el que se recoge en la pirámide de los alimentos (Figura 1). La base de la alimentación serán los cereales y productos derivados, siempre y cuando una elevada proporción de éstos sean integrales. Se deberá recomendar también cantidades elevadas de frutas y verduras, productos lácteos y aceite de oliva. Si se tienen en cuenta estas recomendaciones, no sólo se conseguirá un perfil lipídico más satisfactorio, sino que también se controlará el resto de factores de riesgo y, en especial, la obesidad y las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono.

Tabla I. Efecto de los nutrientes en el perfil lipídico.

	CT	LDL-C	HDL-C	TG	Otros
Colesterol	↑	↑	↑	→	
AG saturados	↑	↑	↑	→	
AG mono.	↓	↓	↑	→	<oxidación
AG poli. n-6	↓	↓	↓	→	
AG poli. n-3	↓	↓	↓	↓	Antiagregante
H. De C.	↓	↓	↓	↑	
Exceso E.	↑	↑	↓	↑	

Las recomendaciones dietéticas son fáciles de establecer en teoría. Mucho más difícil es la aplicación práctica y el mantenimiento de las conductas alimentarias adecuadas a largo plazo. Para ello se requiere que el medio ambiente que rodea al niño favorezca la opción de las conductas más saludables. Desde el punto de vista educativo, es necesario que la actitud hacia los cambios propuestos sea positiva y que exista alguna motivación para los mismos. Un paso previo a la educación nutricional, será la valoración de los patrones alimentarios de la familia, intentando proponer el menor número de cambios posibles para garantizar una alimentación saludable y adaptada a cada niño en particular.

En la actualidad no se concibe la educación nutricional sin la educación relativa a otros estilos de vida. Entre ellos destaca en la edad infantil la realización de actividad física, que no sólo contribuirá a mejorar el perfil lipídico, sino también a prevenir la aparición de otros factores de riesgo asociados. En este sentido, se recomienda que los niños realicen por sí mismos las actividades de la vida cotidiana, como ir al colegio caminando siempre que sea posible, o subir las escaleras. Se recomienda también disminuir el número de horas dedicadas a actividades sedentarias como ver la televisión o utilizar video juegos u ordenadores.

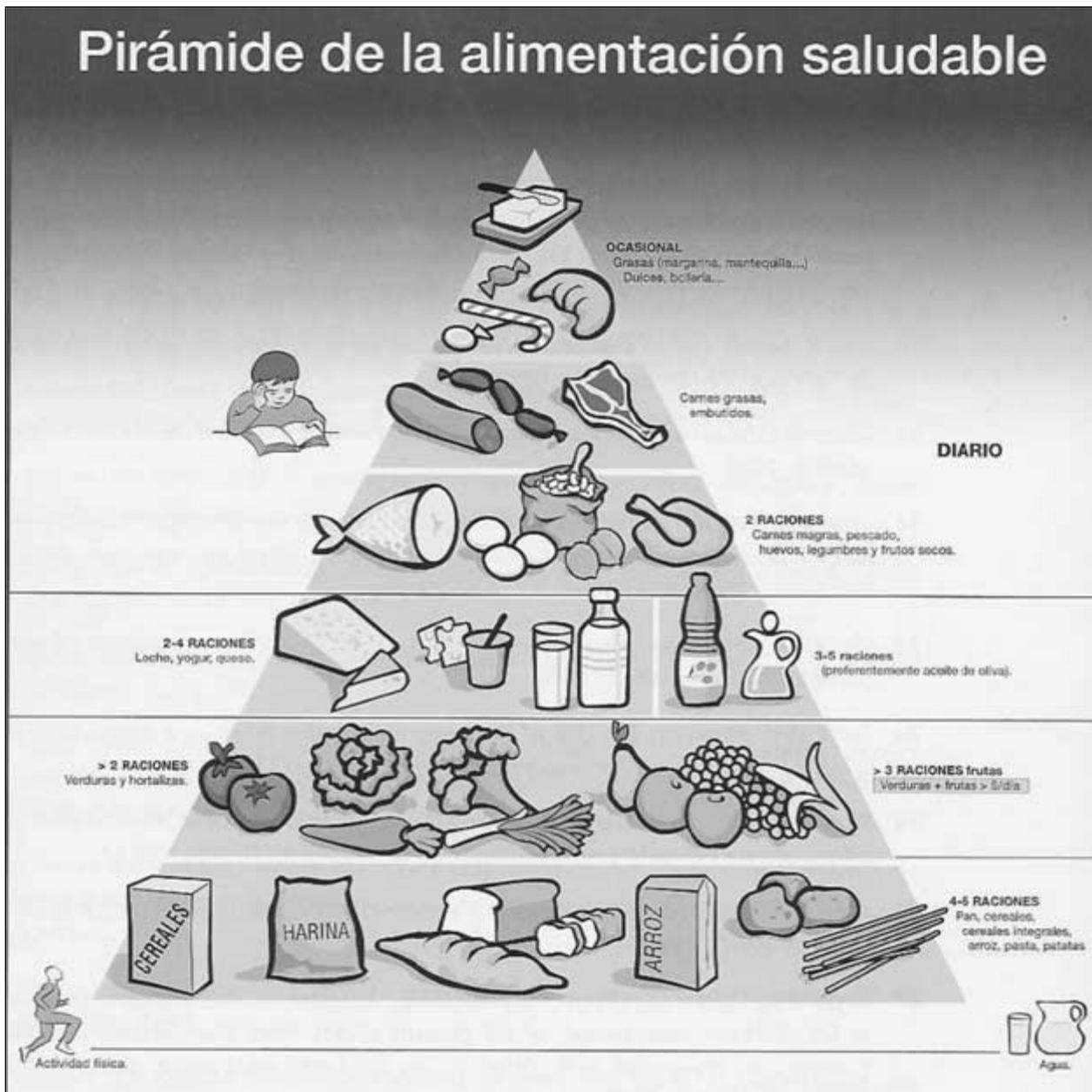


Figura 1.

# Manejo del niño con hipercolesterolemia

Ana Luz Garín Moreno

Centro de Salud Las Fuentes Norte

[Bol Pediat Arag Rioj Sor, 2005;35: 34-39]

## INTRODUCCIÓN

Una vez establecido que la prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV) ligada al aumento del colesterol debe iniciarse en la edad pediátrica <sup>(1,2)</sup>, es preciso:

1. Definir qué niveles de colesterol total (CT) y de baja densidad (LDL-C) se deben considerar patológicos.
2. Identificar a los niños de riesgo, en los que establecer unas normas preventivas.

Se considera que existe hipercolesterolemia cuando las concentraciones de CT y de LDL-C son superiores al percentil 95 para la población objeto de control. Esto significa en la práctica un CT igual o superior a 200 mg/dl y un LDL-C igual o superior a 130 mg/dl.

En dependencia de los valores de CT y de LDL-C, se ha consensuado un nivel de riesgo moderado o alto, para los niños con antecedentes familiares de ECV precoz o hipercolesterolemia, como se refleja en la siguiente tabla:

	CT (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)
Aceptable	<170	<110
Límite	170-199	110-129
Alto	≥200	≥130

(Equivalencia: 1 mmol x 38 = mg/dl)

## ¿A QUÉ NIÑOS DEBE ESTUDIARSE EL COLESTEROL?

En la actualidad no se recomienda cribado sistemático en la infancia, aunque se aconseja que todos los adultos, cumplidos los 20 años, tengan una determinación de CT.

La Asociación Americana de Pediatría propuso en 1998 <sup>(3)</sup> los siguientes criterios para estudiar el colesterol en niños y adolescentes:

1. Historia familiar (padres, abuelos) de enfermedad cardiovascular precoz (antes de los 55 años en hombres, antes de los 65 años en mujeres).

2. Padres con colesterol total mayor o igual a 240 mg/dl.
3. Y a valorar por el pediatra en casos de antecedentes familiares desconocidos y/o otros factores de riesgo como dietas desequilibradas, obesidad, hipertensión, tabaquismo, diabetes o sedentarismo.

Estos criterios han sido cuestionados en un reciente estudio poblacional realizado en Canadá <sup>(4)</sup> en 3.665 escolares, en el que se demuestra que de haberse considerado los antecedentes familiares, sólo se hubieran detectado el 40,7% de los niños con LDL-C mayor o igual de 130 mg/dl, es decir se habrían perdido casi el 60% de los niños y adolescentes de riesgo.

## EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Una vez se ha decidido qué niños estudiar, una determinación inicial del colesterol total sería suficiente (Figura 1).

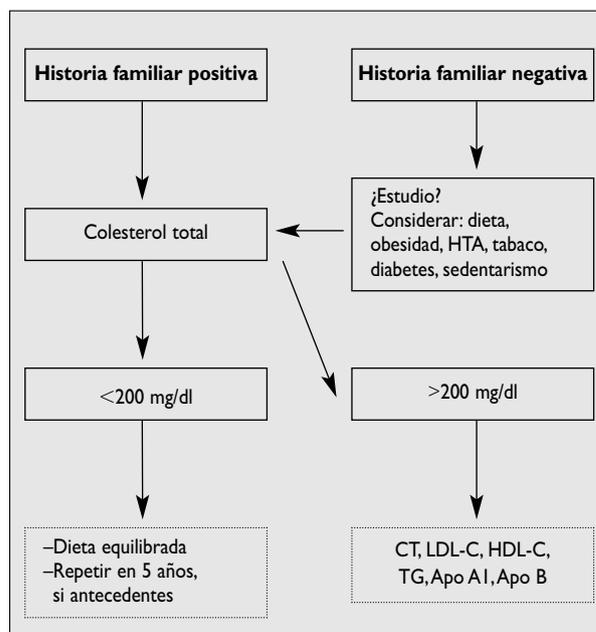


Figura 1. Niño-adolescente.

Si esta primera determinación del colesterol total es inferior a 200 mg/dl, se les recomienda una dieta sana y, en caso de existir antecedentes familiares, se volvería a medir a los 5 años.

Si el colesterol total es superior a los 200 mg/dl, se debe repetir el análisis en condiciones estandarizadas, tras ayuno de 12 horas y con una dieta normal, y se determina también el LDL-C, HDL-C, los triglicéridos y si es posible Apo B y Apo A1.

Se recomienda repetir al menos dos veces el estudio antes de realizar cualquier intervención médica <sup>(5)</sup>.

El siguiente paso depende de los resultados obtenidos (Figura 2):

1. Si el nivel del LDL-C es inferior a 110 mg/dl, se actúa igual que en el primer caso: se les recomienda una dieta sana y, en caso de existir antecedentes familiares, se repetirá la determinación a los 5 años.
2. Si el LDL-C está entre 110 y 129 mg/dl, se establecerá un asesoramiento dietético más detallado y se harán controles anuales.
3. Y si el LDL-C es igual o mayor de 130 mg/dl, hay que reevaluar al paciente intentando:
  - a) Hacer un diagnóstico etiológico.
  - b) Excluir una hipercolesterolemia secundaria (hipotiroidismo, hepatopatías, medicamentos, corticoides, contraceptivos, alcohol, etc.).
  - c) Considerar otros factores de riesgo.

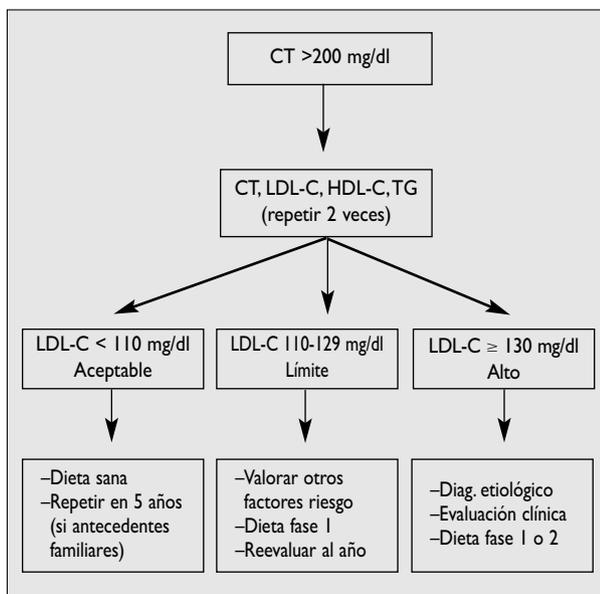


Figura 2.

## FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Antes de tomar una decisión terapéutica, dietética y/o farmacológica, se debe en la medida de lo posible determinar el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente.

Un nivel elevado de LDL-C es la primera causa de enfermedad coronaria. Sin embargo una serie de factores van a determinar si un niño con hipercolesterolemia sufrirá ECV precoz o bien no tendrá síntomas a pesar de unos elevados niveles de colesterol <sup>(5)</sup>.

Por un lado, hay que tener en cuenta la causa del incremento del LDL-C, esto es el diagnóstico etiológico. Así se sabe que el riesgo de ECV es mayor en la hipercolesterolemia familiar heterocigota, menor en la hiperlipidemia familiar combinada y, menor que en las 2 enfermedades anteriores, en la hipercolesterolemia poligénica.

Por otro lado, es fundamental considerar la existencia de otros factores que incrementan el riesgo cardiovascular de la hiperlipidemia. Entre los clínicos:

- Los antecedentes familiares.
- La hipertensión arterial.
- La obesidad.
- El tabaquismo.
- El consumo de alcohol.
- La vida sedentaria.

Actualmente se conocen otros marcadores que confieren un riesgo mayor y son probablemente importantes a la hora de decidir un tratamiento farmacológico:

- HDL-C < 35 mg/dl.
- Niveles de Apo B.
- Niveles de Lp (a).
- Polimorfismos de la Apo E.
- Homocisteína total.
- Nivel de fibrinógeno.
- Mutación LDL de riesgo.
- Polimorfismos del gen receptor de estrógenos, etc.

## TRATAMIENTO

### 1. Ejercicio físico y prevención de hábitos tóxicos

Es fundamental insistir en la importancia de la actividad física como base del tratamiento para disminuir las concentraciones de CT y del LDL-C. Se ha visto que los niños mejoran sus niveles de colesterol después del verano, cuando realizan una mayor actividad física, independientemente de que hayan mejorado sus hábitos dietéticos. Se ha visto diferente respuesta al ejercicio según los distintos fenotipos de apolipoproteína E.

Se recomiendan 60 minutos de un ejercicio moderado diario, según las apetencias del niño, también los fines de semana y vacaciones. Al mismo tiempo, la actividad sedentaria debería limitarse al máximo, por ej. ver la televisión.

Por otro lado, el seguimiento regular del niño y adolescente en la consulta facilita al clínico la prevención de otros factores de riesgo cardiovascular, como la iniciación del hábito de fumar o del consumo de alcohol. Se recomienda plantear la cuestión a los padres en cada visita y al niño a partir de los 10 años<sup>(6)</sup>.

## 2. Tratamiento dietético

El tipo y cantidad de grasa consumida es un factor determinante del CT. Por ello la dieta es la base del tratamiento de las hiperlipidemias<sup>(6,7)</sup>. Tras el diagnóstico se instaurará una dieta, cuyas características en principio no difieren de las de la dieta recomendable para la población pediátrica sana. Se aconseja una dieta saludable, diversificada y con las calorías suficientes para permitir un crecimiento adecuado. Debe adaptarse a los hábitos astronómicos de la familia.

En esta dieta las grasas aportarán el 30% de las calorías totales, repartidas de la siguiente forma:

AG saturados <10%.

AG poliinsaturados 10% o menos.

AG monosaturados 10-20%.

Aporte reducido de ácidos grasos trans <4 gr/día.

Consumo colesterol <300 mg/día.

Las proteínas aportan del 10 al 18% de las calorías y los hidratos de carbono del 50 al 60%, preferiblemente carbohidratos complejos.

El aporte de fibra se realizará con la fórmula: edad en años + 5 = g/día. (No hay estudios concluyentes sobre el tratamiento con fibra soluble en la infancia).

Dadas las características de la dieta de la población española, las recomendaciones a realizar son:

- 1.º Disminuir la ingesta total de grasa (carne, embutidos, mantequilla, margarina, quesos grasos, etc.).
- 2.º Mejorar la cantidad de grasa consumida (pescados, aceite de oliva).
- 3.º Disminuir el consumo de colesterol (huevos, vísceras, bollería industrial, etc.).

Es aconsejable la dieta mediterránea, rica en fibra, calcio y antioxidantes (vit. A, C y E). La leche (500 cc/día), el agua y los zumos naturales se consideran las bebidas más adecuadas. Se recomendará el consumo de hidratos de carbono complejos (cereales, pan, pasta), legumbres, verduras y frutas, el consumo frecuente de pescado, menos de 3 huevos/semana, consumo moderado de aceite, preferentemente de aceite de oliva, precaución con el acei-

te de palma y coco, muy utilizados en bollería industrial, por ser ricos en ácidos grasos saturados, y consumo moderado de margarinas (uso de las que sean ricas en ácidos grasos insaturados). Recomendación importante es el uso restringido de comida rápida y bollería industrial por el elevado contenido en ácidos grasos trans y saturados, azúcares y aditivos.

Antes de los 2-3 años no debe limitarse la ingesta de grasas ni calorías. A partir de esa edad, se realizará una transición progresiva a la dieta recomendada en niños y adultos. Es importante educar al niño en unos hábitos dietéticos saludables a una edad temprana, de esta forma es más probable que el patrón dietético se conserve toda la vida. La adolescencia es mal momento para introducir cambios en la dieta.

Todas estas manipulaciones dietéticas se harán de forma sucesiva, si bien esta distinción es más teórica que práctica. En líneas generales, se recomienda seguir las siguientes fases:

### Dieta fase I

Se reducirán alimentos ricos en colesterol y ácidos grasos saturados:

Se quitará la grasa visible de la carne y la piel de las aves. Se restringirá la yema de huevo y los fritos. Se evitarán vísceras y embutidos. Se preferirá el aceite de oliva y la leche y derivados, desnatados.

La respuesta individual a esta dieta es muy variable. Recientemente se ha relacionado con el polimorfismo genético de las apolipoproteínas. Puede esperarse un descenso entre el 20-30%. De no conseguirse en 3-6 meses, se pasará a dieta fase 2.

### Dieta fase 2

En esta dieta habrá una reducción mayor de los ácidos grasos saturados (<7%) y del colesterol (<200 mg). En su confección deberá intervenir un dietista.

Los alimentos fritos se sustituirán por los cocidos, al horno o a la plancha. Se reducirán los quesos y las carnes.

En la práctica si se extreman las medidas de la dieta fase I, podrá conseguirse un descenso adicional del colesterol de 10-15 mg/dl.

Estos pacientes deben ser controlados, dado que las dietas bajas en grasas pueden ser hipocalóricas y por tanto enlentecer el crecimiento u ocasionar deficiencias de determinados nutrientes, como las vitaminas liposolubles.

## 3. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico debe valorarse si tras un período mínimo de 6-12 meses con tratamiento dietéti-

co bien realizado, la concentración de LDL-C es mayor de 190 mg/dl y no existen otros factores de riesgo, o bien es mayor de 160 mg/dl y existen 2 o más factores de riesgo.

En la edad pediátrica existe experiencia con el uso de resinas y poca con el uso de estatinas. Por lo que el tratamiento siempre deberá hacerse de forma individualizada.

Antes del inicio, debe insistirse en los factores que hayan podido pasar desapercibidos, como el consumo de tabaco y alcohol. Se considerarán todos los factores de riesgo. Y se hará un estudio metabólico y genético lo más completo posible.

No existe consenso universal en relación con la edad de inicio del tratamiento. En general, no se recomienda iniciarlo antes de los 10 años en el caso de las estatinas, aunque si que pueden introducirse antes las resinas, e incluso las estatinas en algunos casos individuales.

**Resinas quelantes de ácidos biliares**

Es el tratamiento de elección en primera instancia, el más utilizado y con el que se tiene más experiencia. Impide la reabsorción en el intestino de los ácidos biliares, aumentando la eliminación de colesterol. Reducen de forma moderada el CT y el LDL-C y aumentan levemente el HDL-C. Pueden aumentar los triglicéridos.

Tienen mal sabor, lo que muchas veces dificulta su administración y el mantener el tratamiento. Pueden tomarse con agua, zumo u otra bebida. Se administran de 2 a 4 veces al día.

Se inicia el tratamiento con dosis bajas y se va aumentando hasta alcanzar la dosis eficaz. Para la colestiramina es de 0,2 a 0,4 g/kg/día (no pasar de 16 g/día). La reducción esperable del colesterol es del 15-30%. Sus efectos adversos son locales: estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia. Pueden interferir la absorción de nutrientes y originar esteatorrea y deficiencias de vitaminas liposolubles y ácido fólico, por lo que se aconseja el uso concomitante de polivitamínicos.

También pueden alterar la absorción de medicamentos (ácido valproico, levotiroxina, digoxina y un largo etcétera). Se recomienda tomar la resina 1 hora antes o 4 después de cualquier medicamento.

**Inhibidores de la hidroximetil glutaril CoA reductasa (estatinas)**

Son los agentes reductores de colesterol más potentes, consiguen descensos entre el 20 y el 45%. Actúan limitando la síntesis de colesterol hepático. Disminuyen el CT y el LDL-C, aumentan el HDL-C y en menor medida también disminuyen los TG.

En el momento actual existen todavía pocos estudios a largo plazo que establezcan su seguridad en la infancia,

pero los publicados a 2-3 años parecen demostrar su eficacia e inocuidad a partir de los 10 años. Entre sus efectos adversos se han descrito la hepatopatía y la miopatía. En principio su uso se reserva para el tratamiento de la hipercolesterolemia grave familiar, siempre valorando que los beneficios de la intervención excedan los riesgos.

Sus efectos disminuyendo el colesterol se consiguen de forma rápida (semanas), incluso parece que pueden revertir la disfunción endotelial. Es por ello que en el momento actual se discute si comenzar el tratamiento a los 10 años mejora el pronóstico, o bien si iniciarlo a los 18 años puede ser suficiente para prevenir enfermedades futuras<sup>(8)</sup>.

**Ezetimibe**

Es un fármaco reciente, inhibidor de la absorción intestinal de colesterol. Actúa en el borde en cepillo de los enterocitos disminuyendo la absorción del colesterol dietético y del unido a los ácidos biliares.

A dosis de 10 mg/día, parece ser un fármaco seguro y eficaz disminuyendo los niveles de LDL-C. Si se confirman los primeros resultados, podría jugar un papel importante en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

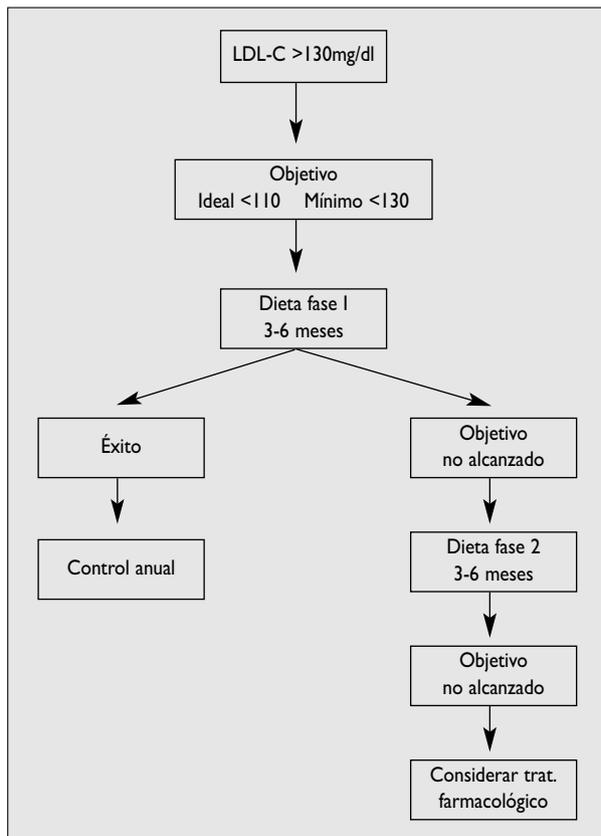


Figura 3.

## SEGUIMIENTO

El objetivo es conseguir un nivel de LDL-C menor de 130 mg/dl: ideal menor de 110 mg/dl, mínimo menor de 130 mg/dl (Figura 3).

Si tras 3-6 meses de dieta fase I se consiguen niveles aceptables de LDL-C, se continúa con la misma y se controla anualmente al paciente. En caso contrario se pasará a la dieta fase 2 durante otros 3-6 meses. Y en caso de no conseguirse el objetivo, se considerará el tratamiento farmacológico. Los niveles de Apo B ayudan a valorar la respuesta al tratamiento y los niveles de Lp (a) son predictores de ECV.

Es importante que siempre se realice un estrecho control clínico del niño: peso, talla, IMC, TA, etc. <sup>(9)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ardura J. Hábitos saludables en pediatría y repercusión en la edad adulta. *An Esp Pediatr* 2000; 52(supl 5): 279-285.
2. Ardura J. Factores de riesgo cardiovascular y hábitos saludables en la edad pediátrica. *An Esp Pediatr* 2003; 58(5): 409-410.
3. Committee on Nutrition. American Academy Pediatrics: Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998; 101: 141-147.
4. Loughlin J, Lauzon B, Paradis G, et al. Usefulness of the American Academy of Pediatrics Recommendations for identifying youths with hypercholesterolemia. *Pediatrics* 2004; 113: 1723-1727.
5. Dalmau J. Dislipemias. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. *AEP* 2002. Tomo 5: 329-332.
6. Kavey R, Daniels S, Lauer R, et al. American heart association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *J Pediatr* 2003; 142: 368-372.
7. Morales MT. Tratamiento dietético de las dislipemias y posibles repercusiones de las dietas bajas en grasa. *Pediatr Integral* 2003; VII(5): 357-363.
8. Tonstad S. Choices for treatment of hyperlipidaemia. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 289-298.
9. Van Maarse M, Stouthard M, Marang-van P, et al. Follow up after a family based genetic screening programme for familial hypercholesterolemia: is screening alone enough? *BMJ* 2002; 324: 1367-1368.

## RECURSOS DE INTERNET RECOMENDADOS

Asociación Española de Pediatría  
[www.aeped.es](http://www.aeped.es)

Sección de Errores Congénitos del Metabolismo de la AEP  
[www.eimaep.org](http://www.eimaep.org)

Fundación hipercolesterolemia  
[www.celesterofamiliar.com](http://www.celesterofamiliar.com)

Asociación Internacional para el estudio de Errores Congénitos del Metabolismo  
[www.ssiem.org.uk](http://www.ssiem.org.uk)

## ¿CUÁNDO REMITIR AL PACIENTE A UN CENTRO ESPECIALIZADO?

Son siempre criterios a discutir <sup>(5)</sup>. En un principio, cuando el LDL-C sea mayor de 150-160 mg/dl tras tratamiento dietético y exista:

- Historia familiar positiva de accidente cardiovascular precoz.
- Patrón lipoproteico cambiante.
- Indicación de tratamiento farmacológico.
- Coexistencia de 2 o más factores e riesgo.
- Sospecha de hipercolesterolemia secundaria.

## ANEXO: PROTOCOLO HIPERLIPIDEMIAS

### A. NIÑOS DE RIESGO

(tributarios de control cada 2 años).

Antecedentes familiares de accidente vascular o enfermedad coronaria (< 55 años hombres, < 65 años mujeres).

IMC > 95 percentil.

Hipertensión arterial.

Hábito de tabaquismo.

ColesterolT > 200 mg/dl; LDL > 130 mg/dl; TG > 150 mg/dl; HDL < 35 mg/dl.

### B. CONSIDERAR DIETA

LDL > 150-160 mg/dl

TG > 150 mg/dl con IMC > 95 percentil

### C. TIBUTARIOS DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

ColesterolT > 360 mg/dl.

ColesterolT > 230 mg/dl con factores de riesgo sobreañadidos.

LDL-C > 190 mg/dl (tras 6 meses de dieta).

LDL-C > 160 mg/dl con factores de riesgo sobreañadidos.

TG > 400 mg en ayunas (para evitar 1.000 mg/dl postprandial).

### D. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Iniciar alrededor de los 10 años de edad.

Puede iniciarse antes si se usan resinas bloqueadoras de absorción de ácidos biliares.

Valorar muy cuidadosamente el uso de inhibidores de HMG CoA reductasa.

Calorar muy cuidadosamente el uso de inhibidores de la absorción intestinal del colesterol.

### Factores de riesgo a considerar

Mutación LDL de riesgo.

Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular:

IMC > 95 percentil.

Hipertensión arterial.

Diabetes.

Tabaquismo.

Sedentarismo.

Polimorfismos Apo E de riesgo (E2 o E4).

Homocisteína total.

Espesor arterial de íntima-media.

