

Dislipemias primarias en la infancia

Protocolo de diagnóstico y tratamiento de dislipemias primarias en la infancia

Aldamiz-Echevarría Azuara L¹; Sanjurjo Crespo P¹;
Dalmau Serra J²; Baldellou Vázquez A³

¹Departamento de Pediatría.
Hospital de Cruces. Barakaldo, Vizcaya.

²Departamento de Pediatría.
Hospital la Fe, Valencia.

³ Departamento de Pediatría.
Hospital Miguel Servet, Zaragoza.

Palabras clave: dislipemia, hipolipemiantes.

Correspondencia:

Dr. Luis Aldamiz-Echevarría.

Departamento de Pediatría.

Hospital de Cruces.

Plaza de Cruces, s/n.

48903 Barakaldo, Bizkaia.

e-mail: LUISJOSE.ALDAMIZ-ECHEVARAZUARA@osakidetza.net

Introducción

Las dislipemias primarias (o genéticas) son las enfermedades de mayor trascendencia socio-sanitaria dentro del grupo de los llamados errores innatos del metabolismo. Ello, es debido a su elevada frecuencia y a que son la causa de enfermedad cardiovascular precoz (ECVP). Existe en la actualidad un número importante de diferentes entidades dentro de las llamadas dislipemias genéticas. Las de mayor prevalencia originan hiperlipemia (tabla I), con tendencia a la ECVP como manifestación bioquímico-clínica, pero existe otro grupo mucho menos frecuente que originan hipolipemia y afectación neurológica como principal manifestación bioquímico-clínica.

Tabla I. Fenotipos en las dislipemias

Fenotipo	Lipoproteína elevada
Tipo I	Quilomicrones
Tipo IIa	LDL
Tipo IIb	LDL, VLDL
Tipo III	VLDL enriquecida en colesterol
Tipo IV	VLDL
Tipo V	Quilomicrones, VLDL

Metabolismo de las lipoproteínas

En el metabolismo de las lipoproteínas (Figs. 1 y 2) podemos diferenciar tres rutas:

1. Vía exógena

Esta vía está caracterizada por el transporte de los lípidos desde el intestino al músculo, tejido adiposo e hígado (1).

Fig. 1

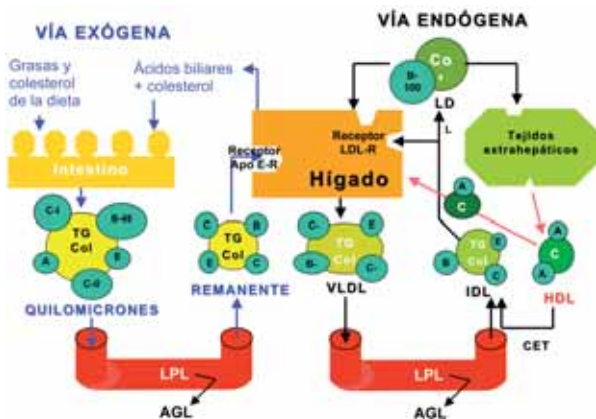
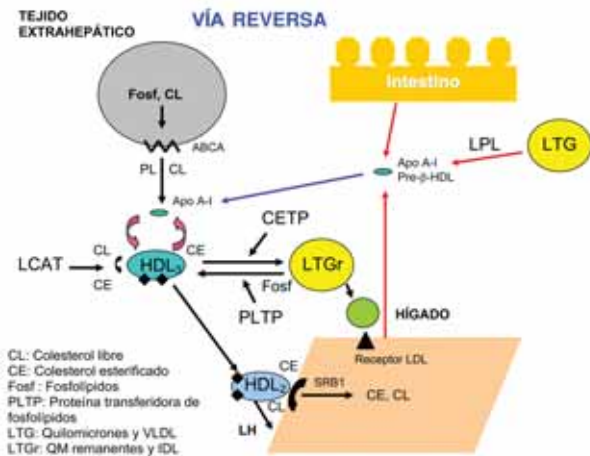


Fig. 2



La grasa de la dieta es emulsionada por los ácidos biliares e hidrolizada por acción de la lipasa pancreática a ácidos grasos libres (AGL) y monoglicéridos, que pasan a la célula intestinal, donde posteriormente son reesterificados a triglicéridos (TG). Estos triglicéridos, junto con el colesterol, dan lugar a la formación por parte de estas células intestinales de las lipoproteínas denominadas quilomicrones, que presentan las apoproteínas B-48 y A (1, 2 y 4). Los quilomicrones pasan a través del conducto torácico a la sangre, donde adquieren las apoproteínas Apo E y C-II desde las lipoproteínas de alta densidad (HDL), cediéndoles a su vez las Apo A. Además, por acción de la proteína transferidora de fosfolípidos, pasan fosfolípidos y colesterol de los quilomicrones a las HDL. La vitamina E y otras vitaminas liposolubles de la dieta son transportadas en los quilomicrones.

En el ámbito de los capilares, la lipoproteín-lipasa (LPL), que requiere Apo CII como cofactor, hidroliza los triglicéridos, dando lugar a ácidos grasos libres que son captados por el músculo y tejido adiposo, formándose como resultado los quilomicrones remanentes que, al estar descargados de gran parte de triglicéridos, son más pequeños y contienen una mayor cantidad relativa de colesterol. Estas partículas se unen a receptores Apo E hepáticos específicos, siendo entonces captadas por el hígado, donde se catabolizan. Al intercambiar apoproteínas con las HDL, el metabolismo y/o aclaramiento de ambas partículas (quilomicrones y HDL) está interrelacionado.

2. Vía endógena

En esta vía los triglicéridos y los ésteres de colesterol sintetizados en el hígado se transportan a los tejidos periféricos (2).

Los TG y el colesterol emergen desde el hígado como lipoproteínas de muy baja densidad

(VLDL), que contienen apolipoproteínas B-100, E y C (1, 2 y 3). Una vez secretadas al torrente circulatorio, las VLDL, ricas en triglicéridos, intercambian fosfolípidos, apoproteínas y colesterol con las HDL y son hidrolizadas por la lipoproteín-lipasa, liberándose AGL, y formándose las VLDL remanentes, que sufren a su vez una mayor hidrólisis, pasando a lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Estas partículas son en parte captadas por el hígado mediante la unión de la Apo E a los receptores de LDL. Otras IDL sufren una hidrólisis por la lipasa hepática (LH), dando lugar a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que llevan exclusivamente como apolipoproteína la Apo B-100, y contienen gran proporción de colesterol.

Unos dos tercios de las LDL son captadas por los receptores específicos hepáticos, y el tercio restante por receptores LDL de células extrahepáticas. Las partículas LDL sufren un proceso de endocitosis tras su unión al receptor, del que se separan posteriormente en los endosomas, siendo aquél enviado nuevamente a la membrana. Los ésteres de colesterol de las LDL pasan a AGL y colesterol libre, que se acumula y realiza una regulación inhibitoria sobre la expresión de los receptores y la actividad de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA).

En los tejidos periféricos las LDL también pueden ser aclaradas por una vía independiente del receptor LDL, que está potenciada en algunas dislipemias. En estos tejidos extrahepáticos, el colesterol aportado por las LDL se utiliza con fines estructurales, y en el tejido adrenal se usa como precursor de las hormonas esteroideas.

3. Vía “reversa”

En esta vía se produce el transporte de colesterol no esterificado desde los tejidos extrahepáticos al hígado (3).

Las HDL pueden ser formadas a partir de las Apo A procedentes de los quilomicrones, VLDL e IDL,

y también pueden ser sintetizadas directamente por el intestino, hígado y macrófagos como pre- β -HDL, que son partículas pobres en lípidos, y que contienen apolipoproteína A-I, fosfolípidos y colesterol no esterificado, que reciben desde la superficie de las células extrahepáticas. En presencia de Apo A-I, la enzima de superficie LCAT (lecitin: colesterol aciltransferasa) esterifica el colesterol, que se incorpora desde la periferia al núcleo de las pre- β -HDL, liberando la superficie de la lipoproteína y permitiendo así una mayor incorporación de colesterol desde el tejido extrahepático. La partícula pre- β -HDL aumenta de esta manera su tamaño, y se convierte en HDL.

Los ésteres de colesterol formados pueden seguir la vía CETP (proteína transportadora de los ésteres de colesterol), siendo así transferidos de las HDL a las VLDL e IDL, que a su vez les cederán una molécula de TG. Las VLDL e IDL pasarán a LDL y podrán acceder al hígado, mediante el receptor de LDL, para su aclaramiento.

También a nivel hepático, la LH actúa hidrolizando los TG y fosfolípidos de las HDL₂, pasando éstas a HDL₃, y proporcionando colesterol esterificado al hígado. Las partículas HDL, por último, también pueden liberar los ésteres de colesterol directamente al hígado, vía receptor SRB1.

Este sistema, llamado “del colesterol reverso”, tiene la misión de captar y transportar colesterol desde los tejidos periféricos al hígado, y permitir el intercambio de apoproteínas entre las diversas lipoproteínas. Esta importante función de las HDL se complementa con otras propiedades también “antiaterogénicas” de estas partículas, como son el papel antioxidante (impidiendo la oxidación de las LDL), el evitar el apósito de material lipídico subendotelial, la expresión de moléculas de adhesión, la emigración de los macrófagos al espacio subendotelial y el papel de antiagregante plaquetario.

Clasificación de las dislipemias

Como paso previo a la caracterización y clasificación de las diferentes dislipoproteinemias genéticas es necesario recordar de un modo simplificado las principales lipoproteínas junto a sus componentes lipídico y apoproteico que podemos ver en la Tabla II:

Lipoproteína	Lípidos	Apolipoproteínas
Quilomicrones	Triglicéridos	Apo B-48, Apo C-II
VLDL	Triglicéridos	Apo B-100, Apo C-II
Remanentes	Triglicéridos, Colesterol	Apo B-48 ó 100, Apo E
LDL	Colesterol, vitamina E	Apo B-100
HDL	Colesterol, Fosfolípidos	Apo A-I

Apo = apolipoproteína.

Podemos observar los distintos tipos de lipoproteínas en la primera columna y por orden de densidad (de menor a mayor): los quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas remanentes: a- de los quilomicrones (quilomicrones remanentes), b- de las VLDL (VLDL remanentes o IDL). Por fin las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las de alta densidad (HDL). En la segunda y tercera columna los lípidos y las apolipoproteínas más representativas de las lipoproteínas correspondientes.

1. Se puede establecer una clasificación de las dislipemias **atendiendo a la ruta metabólica afectada** (Tabla III):

- *Alteraciones de la vía exógena*: Se caracterizan por un aumento de los quilomicrones, manifestándose bioquímicamente mediante una hipertrigliceridemia. La consecuencia clínica más relevante es el riesgo de padecer una pancreatitis.

- *Alteraciones de la vía endógena:* A su vez, se dividen en dos grandes grupos: aquellas entidades que se manifiestan con hiperlipoproteinemia, en las que se incluyen las hipertrigliceridemias, debidas generalmente a alteraciones de la ruta de las partículas VLDL y quilomicrones, y los defectos del metabolismo de las LDL, con elevación de los niveles de colesterol; el otro grupo lo componen las dislipemias que muestran hipolipoproteinemia, con niveles descendidos de partículas de LDL. Las hiperlipoproteinemias se asocian a un aumento del riesgo de una aterosclerosis precoz (4), y las hipolipoproteinemias a malabsorción y, por lo tanto, descenso de vitaminas liposolubles y riesgo de afectación neurológica.
- *Alteraciones de las vías endógena y exógena:* Son las llamadas entidades mixtas, que bioquímicamente muestran una elevación de los niveles de triglicéridos y colesterol, y se asocian a un aumento del riesgo cardiovascular precoz.

Tabla III

Entidad Clínica	Lipoproteína	Consecuencia Clínica
Hipertrigliceridemia	Quilomicrones ↑	Pancreatitis
Hiperlipemia Mixta	Quilomicrones y LDL-Remanentes ↑	Arteriosclerosis Precoz
Hipercolesterolemia	LDL-C ↑	Arteriosclerosis Precoz
Hipoalfalipoproteína	HDL-C ↓	Arteriosclerosis Precoz
Hipolipoproteinemia	VLDL y LDL ↓	Alteración Neurológica

↑: elevado, ↓: bajo, ↔: normal.

- *Alteraciones de la vía "reversa"*: Estas entidades se presentan con niveles alterados de HDL. Si estos niveles se encuentran disminuidos, se asocian a un riesgo aumentado de ECVP. Si se produce un aumento de las HDL, la manifestación clínica es muy variable, y la gravedad de la enfermedad depende de la sintomatología.
2. Otra clasificación se puede realizar desde un punto de vista genético, considerándose entonces dos grupos de dislipemias primarias:
- *Monogénicas*: Se producen por alteraciones específicas de un solo gen, que participa en la regulación del metabolismo lipídico, o bien en su transporte. Su modo de herencia sigue las Leyes de Mendel, y son infrecuentes y graves, con un perfil lipídico anormal, existiendo habitualmente una historia familiar de hipercolesterolemia y/o enfermedad cardíaca coronaria. Son responsables del 20-30% de infartos de miocardio en menores de 50 años.
 - *Poligénicas*: Ocasionadas por la actuación conjunta de numerosos genes de pequeño efecto. Son menos severas y con niveles de lipoproteínas menos elevadas que las monogénicas. La hipercolesterolemia presente en la mayoría de niños y adolescentes es debida a una forma poligénica de dislipemia, y está influenciada claramente por los factores ambientales.

Entidades clínicas

1. Dislipemias con afectación de la vía exógena:

Dentro de esta vía existen dos alteraciones hereditarias, donde la actividad de la LPL es nula o deficitaria, responsables de diferentes fenotipos clínicos:

Déficit en LPL (Hiperlipoproteinemia tipo I familiar): La deficiencia en lipoproteín-lipasa es una enfermedad autosómica recesiva (5).

- *Bioquímica*: El déficit de LPL está caracterizado por mostrar un fenotipo I (tabla I) con un aumento masivo de los quilomicrones e hipertrigliceridemia (6).
- *Clínica*: Los enfermos muestran el síndrome de quilomicronemia, con xantomas eruptivos en nalgas y zonas extensoras, hepatoesplenomegalia con aumento de enzimas, riesgo de pancreatitis recurrente con evolución a crónica y, si los valores de triglicéridos son superiores a 2.000 mg/dl, pueden desarrollar una *lipemia retinalis* (tabla IV). En general, la deficiencia en LPL no se asocia a enfermedad aterosclerótica vascular.
- *Genética*: El gen de la LPL, situado en el cromosoma 8p22.

Déficit en apoproteína C-II (Hiperlipoproteíemia tipo Ib): De herencia autosómica recesiva (7). Los niveles de lípidos plasmáticos son normales en heterocigosis, excepto algunos casos aislados en los que se relaciona el déficit en apo C-II con la presencia del alelo E4 del gen de la apo E (tabla IV) (8, 9).

- *Clínica y bioquímica*: menos severa, que la deficiencia en LPL.
- *Genética*: El gen de la apoproteína C-II (*APOC2*), se encuentra en el cromosoma 19q13.2

2. Dislipemias con afectación de la vía endógena

2.1. Asociadas a hiperlipoproteíemia

Alteraciones familiares del metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos:

- **Hipertrigliceridemia endógena (hipertrigliceridemia familiar)**: Es una dislipemia de herencia autosómica dominante, con penetrancia reducida. En general, los pacientes sufren desórdenes genéticos en el metabolismo de los triglicéridos, a la vez que una hipertrigliceridemia secundaria adquirida de forma independiente (diabetes, terapia con estrógenos, consumo de alcohol, etc.) (10). Ambos desór-

denes dan por separado un aumento moderado de los niveles de triglicéridos, pero su combinación provoca una elevación drástica del valor de los triglicéridos en el plasma de estos pacientes.

- *Bioquímica*: El diagnóstico se establece por un perfil lipídico con hipertrigliceridemia y niveles de colesterol elevado, con Apo B inferior a 130 mg/dl. Se distingue de la hiperlipidemia familiar combinada gracias a los estudios familiares.
- *Clínica*: Las manifestaciones clínicas (tabla IV) dependen de los niveles de triglicéridos: si son inferiores a 500 mg/dl, no se presenta sintomatología, mientras que si son superiores a 1.000 mg/dl se manifiesta un síndrome de quilomicronemia.
- *Genética*: La enfermedad se asocia a diferentes causas genéticas: el gen de la apolipoproteína A5 (11q23) (11) y el gen de la lipasa I (21q11.2) (12), e incluso a polimorfismos del gen RP1 (8q11-q13) (13). Otro *locus* susceptible está localizado en el cromosoma 1q (HYPLIP1) (14); etc.
- **Hiperlipidemia familiar combinada (FCH)**: Se denominó así en 1973 (15) a la forma de hiperlipidemia genética más común en estudios de supervivientes de infarto de miocardio. La frecuencia de la FCH puede ser hasta 5 veces mayor que la de la FH (hasta un 1-2% en la población general occidental), a pesar de lo cual sólo en el 10-20% de los pacientes se detecta en la infancia (16). Los estudios familiares realizados por varios autores son compatibles con un modelo de herencia autosómica dominante con gran penetrancia (17).
- *Bioquímica*: Los afectados pueden presentar tres fenotipos diferentes: hipercolesterolemia (con aumento de LDL - fenotipo IIa), hiperlipidemia mixta (con aumento de VLDL y

LDL-fenotipo IIb) o hipertrigliceridemia (con aumento de VLDL - fenotipo IV) (tabla I). El fenotipo además puede cambiar en el mismo sujeto durante su evolución. La FCH está asociada a otras alteraciones, como la hiper-Apo B, en los llamados "síndromes de pequeña y densa LDL".

- *Clínica*: Desde un punto de vista clínico, no se presentan xantomas y es poco frecuente el arco corneal (tabla IV). La FCH se asocia a hipertensión arterial, obesidad, y a un desarrollo precoz de la arteroesclerosis, hablándose en ocasiones de una asociación con la insulinoresistencia (18).

La distribución lipídica de familiares y los patrones individuales permiten diferenciarla tanto de la FH como de la hipertrigliceridemia familiar.

Genética: El defecto genético responsable de la FCH permanece todavía sin determinar, existiendo según diversos autores criterios a favor o en contra de determinados genes como responsables de la enfermedad:

Alteraciones familiares del metabolismo de las LDL:

- **Hipercolesterolemia familiar (FH) (19)**: Es la dislipemia más frecuente y más conocida en infancia y adolescencia. Con una herencia autosómica dominante y un efecto gen-dosis (20) se estima su prevalencia en heterocigosis en 1/200 ó 1/500 individuos, y en homocigosis en 1/10⁶, y es la forma más frecuente en la edad pediátrica.

- *Bioquímica*: Los pacientes de FH muestran un fenotipo IIa. Los niveles de colesterol total y LDL-C en heterocigosis se duplican respecto a la normalidad, y en homocigosis llegan a ser cinco veces mayor de lo normal, manteniendo los niveles de TG normales.

- *Clínica:* La FH se caracteriza por la aparición en la segunda o tercera década de vida de depósitos grasos, dando lugar a xantomas y xantelasmas subcutáneos, arco corneal y, a nivel tendinoso, xantomas en aquileo y patelar (tabla IV). A partir de la cuarta década los pacientes suelen padecer cardiopatía isquémica, que es más precoz en los varones (el riesgo de padecer cardiopatía isquémica antes de los 60 años en varones heterocigotos no tratados es del 80%) (21). Este riesgo, depende del defecto genético primario y de otros factores ambientales y genéticos asociados (22). La evolución de la forma homocigota es más severa.
- *Genética:* El defecto primario en la FH es un trastorno en la estructura y/o función del receptor de LDL plasmáticas (LDLR) (23,24). El gen que codifica para este receptor se encuentra situado en el brazo corto del cromosoma 19 (19p13), y consta de 18 exones y 17 intrones, con un tamaño de más de 45 Kb (25).
- **Apo B-100 defectuosa familiar (FDB):** Es un defecto genético de la Apo B-100 que causa hipercolesterolemia en grado variable, desde moderada a severa (26). Se produce la acumulación de LDL en el plasma porque se altera el catabolismo de estas partículas vía receptor específico. Se presenta con una prevalencia de 1/300-700 en la población occidental, lo que representa el 3-5% de los enfermos diagnosticados de FH. De herencia autosómica codominante, es clínica y bioquímicamente semejante a la FH (tabla IV), y el defecto molecular más común reside en el aminoácido 3.500 de la Apo B, donde a nivel genético se produce la sustitución del triplete CGG por CAG, llevando a una codificación de glutamina en vez de arginina (27,28,29).

- Hipercolesterolemia poligénica

Esta entidad constituye casi el 80% de las hipercolesterolemias en edad adulta, no manifestándose durante la edad pediátrica. Se caracteriza por presentar unos niveles de LDL-C superiores al percentil 95, sin que se demuestre una herencia monogénica, y siendo los receptores de las LDL normales.

- *Clínica*: La presencia de xantomas y del arco corneal es poco frecuente, pero los pacientes presentan un elevado riesgo de cardiopatía isquémica precoz.

- *Genética*: Las bases genéticas están aún por determinar.

2.2. Asociadas a hipolipoproteinemia

- **Abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig)**: Es una alteración con herencia autosómica recesiva. Se da en una proporción hombres:mujeres de 6:4, por lo que se piensa que puede existir un mecanismo ligado al cromosoma X responsable de este desorden.

- *Bioquímica*: El síndrome manifiesta ausencia de quilomicrones, niveles de colesterol muy bajos (< 50 mg/dl), con VLDL y LDL escasamente presentes, y niveles de HDL bajos, siendo la Apo B habitualmente indetectable.

- *Clínica*: La abetalipoproteinemia se caracteriza por síntomas de malabsorción de grasas con déficit de vitaminas liposolubles, fallo de medro, junto con problemas neurológicos en la adolescencia caracterizados por ataxia, espasticidad, y retinitis pigmentosa. También se describen cuadros de arritmia y anemia con acantocitosis (tabla IV).

- *Genética*: Parece que se debe en la mayoría de los casos a defectos en una o más proteínas relacionadas con el procesamiento de la Apo B a través de la vía secretora para las VLDL y los quilomicrones (como la proteína

transportadora de triglicéridos microsomal, MTP (30), para la que se han descrito ya dos mutaciones (31).

- **Hipobetalipoproteinemia familiar (32):** Es una dislipemia con herencia autosómica codominante, que se caracteriza por concentraciones muy bajas de colesterol total, LDL-C y Apo B. Cuando está presente en el estado heterocigoto (entre 1/500 y 1/1.000 en poblaciones occidentales), los pacientes suelen ser asintomáticos, e incluso pueden estar protegidos frente al desarrollo de arteriosclerosis debido a sus bajos niveles de Apo B y LDL-C, pero en ocasiones se asocian a ciertas patologías (tabla IV). En estado homocigoto, las manifestaciones clínicas (tabla IV) son semejantes a las de la abetalipoproteinemia (33), siendo los niveles de Apo B y LDL-C muy bajos o incluso indetectables. La concentración de vitaminas liposolubles suele ser baja o normal.

- *Genética:* La hipobetalipoproteinemia está asociada a defectos en el gen de la Apo B (APOB), situado en el cromosoma 2p24. Actualmente, existen evidencias de que otros desórdenes genéticos (además de las formas truncadas de Apo B), tales como mutaciones que implican sitios de iniciación, secuencias reguladoras, péptido señal, etc., pueden causar hipobetalipoproteinemia (34).

3. Dislipemias con alteraciones de las vías exógena y endógena

- **Déficit de lipasa hepática:** Es una enfermedad poco frecuente, que se manifiesta en la edad adulta, y que se presenta con una herencia autosómica recesiva.
- *Clínica:* Depende del fenotipo lipídico, pudiendo ser éste de dos tipos: fenotipo III, en el que hay que establecer el diagnóstico diferencial con la disbe-

talipoproteinemia (cociente VLDL-C/TG $< 0,3$ y HDL elevadas), y fenotipo IIb, en el que se manifiesta el síndrome de quilomicronemia (35) (tablas I y IV). El diagnóstico se establece por una actividad de la lipasa hepática disminuida, con una prueba de la heparina normal.

- *Genética*: El gen responsable está localizado en el cromosoma 15q21-q23 (36,37).

- **Disbetalipoproteinemia (Hiperlipoproteinemia tipo III)**: También conocida con el nombre de 'enfermedad de la beta ancha', sigue un modelo de herencia autosómica recesiva, siendo su prevalencia en la población general de aproximadamente 1/5.000-1/10.000, afectando sobre todo a varones. Se expresa en la época adulta, y precisa de factores exógenos como la obesidad, hipotiroidismo, diabetes, etc., para su manifestación clínica.

- *Bioquímica*: Los pacientes muestran un fenotipo III (tabla I) con aumento del colesterol total y triglicéridos, con LDL y HDL en rangos normales, y con una característica presencia de VLDL que migra como β -lipoproteínas, y un cociente VLDL-C/TG superior a 0,3, que es el que permite establecer el diagnóstico.

- *Clínica*: Los enfermos presentan xantomas palmares (tuberosos o planos) y tendinosos, y presentan un riesgo elevado de enfermedad coronaria y vasculopatía periférica (tabla IV).

- *Genética*: El defecto molecular se localiza en el gen APOE, situado en el cromosoma 19q13.2 (38,39). Casi todos los pacientes de disbetalipoproteinemia son homocigotos para la Apo E2 (E2/2), que es la forma que presenta una unión más defectuosa al receptor LDL. Además de ésta, existen otras causas de la HLP tipo III, debidas a formas de apoproteína E más infrecuentes, todas ellas con defecto en la unión al receptor, y con un modelo de herencia que parece ser dominante, y manifiesta mayor riesgo vascular (40,41,42).

4. Dislipemias con alteraciones de la vía “reversa”:

Deficiencias en HDL:

- **Hipoalfalipoproteinemia familiar:** Definida por valores de HDL inferiores al percentil 5 para edad y sexo, con niveles normales de las otras fracciones de lípidos, la enfermedad se transmite en algunas familias de una manera autosómica dominante, aunque el modo más habitual es autosómico recesivo. Se asocia con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular precoz, representando el 10% de las ECVP. Se supone que es una enfermedad debida a trastornos en varios genes (43,44), cuya identidad y número todavía no se ha determinado.
- **Deficiencia de lecitin: colesterol aciltransferasa (LCAT) familiar:** La LCAT es una enzima localizada en la superficie de las moléculas de HDL, que da lugar a la esterificación del colesterol transfiriendo ácidos grasos desde la fosfatidilcolina al colesterol (en este caso se denomina α -LCAT). Cuando esta esterificación sucede en las partículas VLDL /LDL es por acción de la β -LCAT. Existen varios defectos relacionados con la LCAT (45), de herencia autosómica recesiva y prevalencia muy baja, que consisten en una ausencia total (o casi total) de actividad LCAT (α y β) en el plasma, o bien en la llamada enfermedad “de ojo de pez” (caracterizada por la ausencia de actividad LCAT en relación con las HDL, pero con actividad LCAT actuando sobre las LDL). La cantidad de colesterol total puede ser baja o elevada, pero en todos los casos los ésteres de colesterol representan sólo el 10-15% del total.
- *Clínica:* Ambas entidades pueden dar lugar a opacidad corneal, y el déficit de LCAT puede además resultar en enfermedad renal (proteinuria y hematuria). Ni la deficiencia de LCAT ni la enfermedad “de ojo de pez” conllevan generalmente un aumento del riesgo de arteriosclerosis prematura, a pesar de lo cual se pueden producir episodios de enfermedad coronaria, asociados con la

- hipertensión e hiperlipidemia que pueden acompañar al fallo renal (tabla IV). El diagnóstico en el déficit de LCAT se realiza por sospecha clínica junto con la presentación de un cociente en plasma de colesterol libre/colesterol total $> 0,7$.
- *Genética*: El defecto molecular se localiza en el cromosoma 16q22.1, en el gen LCAT (46,47).

 - **Enfermedad de Tangier**: Es una enfermedad rara, de herencia autosómica recesiva, descrita por primera vez en 1961 (48). El defecto metabólico exacto permanece por determinar, aunque se sabe que existen fallos en la ruta transcelular del colesterol, concretamente a nivel de membrana (49,50).
 - *Bioquímica*: La enfermedad de Tangier está caracterizada por una deficiencia severa o incluso ausencia de HDL-C sérico, niveles de colesterol total y LDL-C bajos, acumulación de ésteres de colesterol en muchos tejidos (amígdalas, hígado, bazo, etc.) y niveles de Apo A-I casi nulos. En el plasma se presentan lipoproteínas anormales, a las que se denomina “quilomicrones-like”.
 - *Clínica*: Se caracteriza por amígdalas naranja-amarillas por depósito de ésteres de colesterol ricos en caroteno en el tejido linfático, existiendo también esplenomegalia y neuropatía periférica. Los pacientes muestran asimismo depósitos de células espumosas en piel, médula y recto, pudiendo presentar en la época adulta hepatomegalia, linfadenopatía e infiltrado corneal. En general se presenta un aumento de aterosclerosis precoz (tabla IV).
 - *Genética*: A nivel molecular, se descartó como causante de la enfermedad el gen APOA1 (51). Recientemente, se han descubierto diversas mutaciones causantes (52,53,54) de la enfermedad de Tangier en el gen ABC1 localizado en el cromosoma 9q22-q31 (55).

 - **Déficit en Apo A-I**: La apoproteína A-I es el mayor componente estructural de las HDL (56), actuando

en el “transporte reverso” del colesterol. Controla además la toma selectiva de ésteres de colesterol por parte del hígado y de tejidos productores de hormonas esteroideas (tales como la glándula adrenal), por lo que su deficiencia causa, además de la reducción de HDL-C, una disminución de la producción basal de corticosteroides y una expresión aumentada de vías de compensación para proporcionar colesterol como sustrato para la producción de esteroides (57).

- *Bioquímica*: En estos enfermos los niveles de HDL son bajos (0-4 mg/dl), y los de Apo A-I menores de 5 mg/dl. A nivel bioquímico, la deficiencia en Apo A-I se diferencia de la enfermedad de Tangier sólo en que la primera presenta niveles de colesterol total y de LDL-C normales, mientras que en la enfermedad de Tangier se presentan bajos.
- *Clínica*: Los pacientes se caracterizan por presentar arco corneal, en ocasiones también xantomas, y la mayoría desarrollan enfermedad coronaria precoz (Tabla IV).
- *Genética*: La síntesis de Apo A-I ocurre en el hígado e intestino. El gen APOA1, situado en el cromosoma 11q23 (58,59,60), cuyos genes (y el de la Apo A-IV), se encuentran en un *cluster* en esa región cromosómica. Existen diversas variantes de la Apo A-I, normalmente con sustituciones de un simple aminoácido, como en el caso de la variante Apo A-I_{Milano}, que da niveles de HDL bajos (la mitad de lo normal) y no se asocia a ECVP (61).

Alteraciones familiares del metabolismo de las HDL:

- **Hiperalfalipoproteinemia**: Es un trastorno genético hereditario, con causa desconocida, aunque se supone poligénico y de herencia autosómica dominante (62). El colesterol total aumenta a expensas del HDL-C. Existen formas tanto heterocigotas como homocigotas, apareciendo en las primeras niveles

normales de colesterol. Se asocian a esta enfermedad variaciones en los genes que codifican para la proteína transportadora de ésteres del colesterol (CETP) (63), para la Apo C-III (64) y, en la actualidad, tras realizar estudios en ratones con genes homólogos al APOA2 humano (65) (situado en el cromosoma 1q), se intenta relacionar a éste, o a genes próximos, con la enfermedad.

- **Deficiencia de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP):** En esta entidad las partículas de HDL son menos eficaces en la vía “reversa”. Esto puede ser debido a que el colesterol en las HDL no es esterificado al estar la CETP defectuosa o menos activa, lo que inhabilita la incorporación por parte de las HDL de nuevo colesterol desde los tejidos periféricos. La deficiencia en CETP con niveles elevados de HDL-C fue descrita por primera vez en familias japonesas (66). Posteriormente, en un estudio sobre esta población con déficit de CETP se evidenció un incremento de la ECVP si los individuos presentaban cifras normales o bajas de LDL y Apo B, y niveles de HDL-C de 40-60 mg/dl (el gen de la CETP estaba mutado en heterocigosis); si los afectados tenían niveles de HDL-C \geq 60 mg/dl (la mutación aparecía en homocigosis), no mostraban ECVP (67). Esto último probablemente refleje los efectos protectivos de los niveles elevados de HDL. Así pues, el papel del déficit de la CETP en la aterosclerosis no está bien establecido.

- *Genética:* El gen de la CETP se localiza en el cromosoma 16q21 (68,69,70).

Síntomas y hallazgos

Su sintomatología y hallazgos de laboratorio más relevantes pueden observarse en la tabla IV:

Tabla IV

Entidad	Sintomatología	TG	CoI-T	HDL
Déficit de LPL	Dolor abdominal, pancreatitis, xantomas, <i>lipemia retinalis</i>	ME	E	B
Déficit de Apo C-II	Dolor abdominal, pancreatitis, xantomas, <i>lipemia retinalis</i>	ME	E	B
Hipertrigliceridemia familiar	Dolor abdominal, pancreatitis, xantomas	E	N/E	B
FCH	Hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina. Estenosis vascular, infarto < 50 años	E	E	B
FH (Homocigota)	Xantomas, arco corneal, estenosis vascular, infarto muy precoz	N	ME	B
FH (Heterocigota)	Xantomas, estenosis vascular, infarto < 50 años	N	E	B
Apo B-100 defectuosa	Xantomas, estenosis vascular, infarto < 50 años	N	E	N/B
Abetalipoproteinemia	Malabsorción, ataxia, retinitis pigmentaria	B	B	B
Hipobetalipoproteinemia (homocigota)	Malabsorción, ataxia, retinitis pigmentaria	B	B	B
Hipobetalipoproteinemia (heterocigota)	Acantocitosis, esteatosis hepática, retinopatía, diabetes, alteraciones neurológicas	N	B	N

Tabla IV

Entidad	Sintomatología	TG	Col-T	HDL
Déficit de LH	Estenosis vascular, infarto < 50 años	E	E	E
Disbetalipoproteinemia	Xantomas, estenosis vascular, infarto < 50 años	E/N	E/N	N
Déficit de LCAT (parcial)	Arco corneal, depósitos corneales < 20 años	N/E	N	B
Déficit de LCAT (total)	Arco corneal, depósitos corneales < 20 años, insuficiencia renal	E	E	B
Enfermedad de Tangier	Tonsilas naranjas, esplenomegalia, aterosclerosis precoz	E/N	MB	MB
Déficit de Apo A1	Estenosis vascular, infarto < 50 años	N/E	N	MB

E: elevado, ME: muy elevado, B: bajo, N: normal.

Continuación de la tabla IV.

Diagnóstico diferencial de las dislipidemias en pediatría

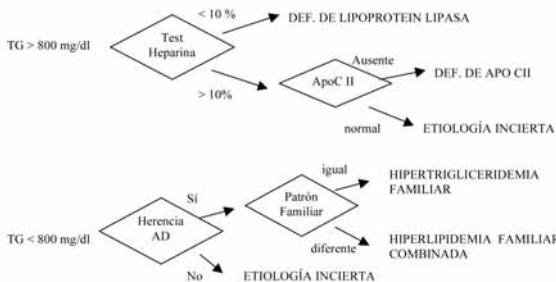
El riesgo de generar ECVP es diferente según la entidad clínica que se presente en cada caso, por lo que es relevante el llegar a un diagnóstico etiológico, en especial cuando la dislipemia se muestra en épocas como la pediátrica, donde las manifestaciones clínicas son menores. Por este motivo, se han desarrollado unos algoritmos que de un modo sencillo permiten llegar al diagnóstico más probable desde el fenotipo lipídico (71,72,73,74).

Evaluación de la dislipemia en la época infantil

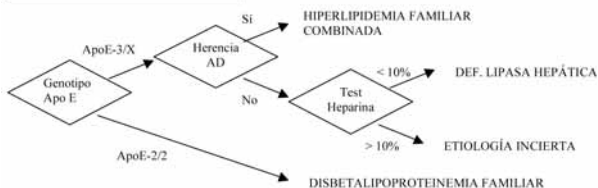
El reconocimiento de que desde la primera década de la vida se establecen las primeras lesiones ateromatosas, y de la proyección hacia el adulto tanto de la dislipemia como de otros factores de riesgo cardiovascular, establece la necesidad de prevenir la enfermedad cardio-vascular desde la pediatría (75,76,77,78). Cuando estudiamos los factores que a esta edad influyen en las lesiones vasculares, se comprueba que son los niveles elevados de colesterol, en especial la lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el índice de masa corporal (OR 1,42; y 1,25 respectivamente) las variables que predicen las mismas (79).

Se establecen como puntos de corte de la dislipemia los niveles superiores a dos desviaciones estándar de la población sana, que para los triglicéridos (TG) son 150 mg/dl, y para el colesterol total unos 200 mg/dl. Es muy importante descartar causas secundarias de la dislipemia, establecer la influencia de los factores ambientales, y establecer en lo posible el diagnóstico etiológico.

HIPERTRIGLICERIDEMIAS (TG)



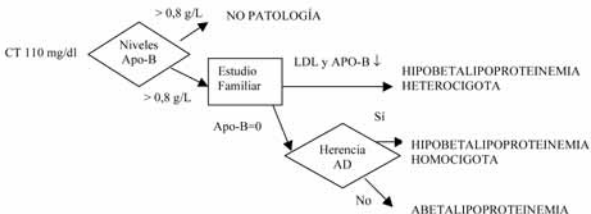
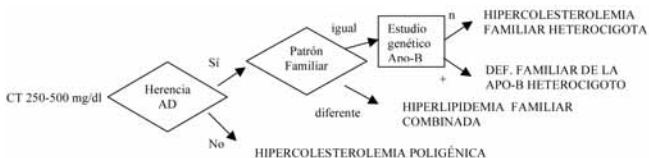
HIPERLIPIDEMIAS MIXTAS



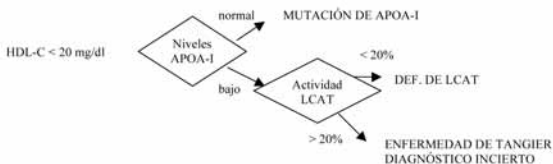
HIPERCOLESTEROLEMIAS (CT)



Protocolo de diagnóstico y tratamiento de dislipemias primarias en la infancia

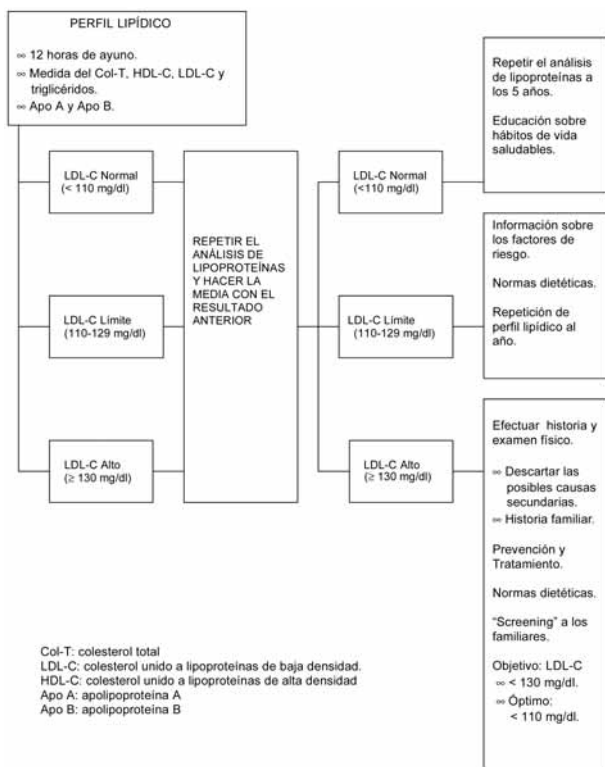


DISMINUCIÓN DEL HDL-COLESTEROL



AD = Autosómica dominante
 LCAT = Lecitín-colesterol-acyl-transferasa
 n = normal

En la figura siguiente se muestran las recomendaciones a seguir con los niños que presenten niveles de colesterol total superiores a 200 mg/dl, a quienes deberá realizarse un perfil lipídico. A continuación, habrá que establecer el algoritmo de clasificación de gravedad y actuación según los niveles de LDL-C. Se puede comprobar que la intervención dietética se realiza con niveles de LDL-C mayores o iguales a 130 mg/dl, con el objetivo de obtener como resultado óptimo niveles inferiores a 110 mg/dl.



Tratamiento de la dislipemia

Evaluación y diagnóstico

Ante todo enfermo afecto de dislipemia hay que evaluar su riesgo cardiovascular, para lo cual es imprescindible la realización de una historia clínica en la que se debe constatar la existencia de ECVP, dislipemia, hipertensión arterial y/o diabetes en familiares de primer orden, y se deberán descartar la dislipemia secundaria. Esto nos permitirá, a falta de otros síntomas claros, efectuar un enfoque terapéutico adecuado.

Tratamiento dietético

- *En la hiperquilomicronemia:*

En estas situaciones, el componente graso de la dieta debe ser reducido al 10-15% de las calorías totales. En ocasiones algunos pacientes responden bien a aportes de triglicéridos de mediana cadena (MCT), que mejoran la palatabilidad, o la grasa de la serie w^3 . Siempre hay que asegurarse de que las necesidades de ácidos grasos esenciales están cubiertas, comprobando que su ingesta corresponda por lo menos al 1% de las calorías totales con una relación w^6/w^3 de 5-15. En todo caso, la dieta debe tratar de mantener los niveles de TG próximos a los valores saludables. Para la categorización de estos valores es la siguiente: normales, TG < 150 mg/dl; límites, TG entre 150 y 399 mg/dl; altos, TG entre 400 y 999 mg/dl y muy altos, TG > 1.000 mg/dl.

- *En las hipercolesterolemias:*

El objetivo de este tratamiento es conseguir la reducción del LDL colesterol hasta niveles razonables de menor riesgo cardiovascular (80,81,82,83,84,85,86). Tabla V.

Para ello, el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría (81) y el Consenso Español de Lípidos en Pediatría (87) recomiendan una dieta con contenido de grasa total del 30% del total de calorías con un aporte de grasa saturada de menos del 10%, de

Tabla V. Clasificación de los niveles de colesterol total y LDL en niños

Categoría	Colesterol total (mg/dl)	LDL colesterol (mg/dl)	Actitud
Aceptable	< 170	< 110	Consejos sobre vida saludable.
Límite	170 – 190	110 - 129	Iniciar dieta limitada en grasa.
Alto	≥ 200	≥ 130	Dieta limitada en grasa y valoración farmacológica.

poliinsaturada de hasta el 10% del total de calorías, y el resto de monoinsaturada, con un aporte máximo de colesterol de 300 mg/día.

También se recomienda que si a los 6 meses no se ha conseguido el objetivo del tratamiento debe reducirse el aporte de grasa saturada hasta el 7% del total calórico y el colesterol dietético hasta 200 mg/día, pero esta dieta es poco palatable y por lo tanto con débil adhesión por parte del niño. Además, recientemente se ha comprobado que una dieta a base de aceite de oliva y con un aporte de grasa total entre 30-35% es tan eficaz como las anteriores recomendadas (Tabla VI).

Tabla VI. Características de las dietas en dislipemia infantil

	Lípidos totales*	Grasa Saturada*	Grasa Poliinsaturada*	Colesterol**
Nivel 1	20 - ≤ 30	< 10	≤ 10	300
Nivel 2	20 – 30	< 7	≤ 10	200

* Porcentaje sobre el total calórico.

** miligramos al día.

Con los datos actuales podemos afirmar: (88,89,90)

- 1) La “dieta reductora de colesterol” es eficaz para reducir entre un 10 y un 15% los niveles de colesterol. La diferencia entre la dieta 1 y 2 sólo se demuestra al 1º y 3º año de seguimiento, posteriormente la diferencia en la reducción no es significativa.
- 2) La dieta “reductora de colesterol” es segura, en niños, sin efectos secundarios sobre el crecimiento, desarrollo puberal, así como parámetros séricos: ferritina, hematemetría, folatos, retinol y Zinc.
- 3) En adultos es efectiva la dieta 1 y 2 en la reducción de los niveles de colesterol. No obstante se remarca la importancia de la disminución del IMC para reducir el LDL-colesterol sin reducir el HDL-colesterol.
- 4) El ejercicio es el factor que más influye en la disminución de los niveles de LDL-colesterol y triglicéridos y previene la disminución del HDL-colesterol que se asocia a la dieta baja en grasa o “reductora de colesterol”.

Consejos prácticos

- Disminuir el consumo de carne animal y embutidos. Debe recomendarse el uso de carne magra, no más de una vez al día, preferentemente de animales lechales (ternera, conejo o pollo sin piel).
- Es recomendable el consumo de pescados dos o tres veces por semana.
- Utilización de aceite de oliva y otros aceites vegetales (maíz, girasol).
- Eliminar el consumo de vísceras, fundamentalmente sesos, yema de huevo, y ciertos mariscos.
- Puede recomendarse el consumo moderado de leche y productos lácteos, preferentemente desnatados.
- Evitar alimentos fritos.
- Limitar el consumo de bollería industrial con un elevado índice aterogénico dado su contenido en grasa saturada y grasa trans.

- Aumentar el consumo de fibra.
- Disminuir la ingesta de sodio, y aumentar la ingesta de potasio a través del consumo de frutas ricas en el mismo, como son los cítricos o plátanos.
- Aumentar la ingesta de antioxidantes, recomendar el consumo regular de frutas y verduras.
- Recomendar una merienda con fruta, bocadillos de pescado azul (atún, bonito, sardina, etc.), paté de soja, fiambre de ave, aceite de oliva y tomate.

Situaciones especiales

En la abetalipoproteinemia y la hipobetalipoproteinemia familiar homocigota se debe disminuir la ingesta grasa a unos 5-20 gr/día, con un aporte de ácidos grasos esenciales suficiente (1% de las calorías totales). La utilización de MCT puede ser beneficiosa, y se complementará la dieta con el aporte de vitamina D, A (20-400 UI/kg), K (5-10 mg/día) y E (150-200 mg/kg/día).

En la enfermedad de Tangier suele ser beneficiosa una dieta baja en grasas.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico debe plantearse en los niños y adolescentes afectados de hiperlipidemia en los que, tras un mínimo de 6 meses de tratamiento dietético, se siguen presentando niveles patológicos de colesterol LDL (Tabla VII).

No se conoce la edad idónea para iniciar un tratamiento farmacológico, recomendándose en general después de los 10 años. En las formas muy severas está indicado comenzar desde edades más tempranas.

Elección de fármaco(s)

1. Modo de actuación: Disminución del LDL colesterol.

1.1. Resinas quelantes de ácidos biliares: colestiramina y colestipol.

Son los fármacos de los que se dispone de mayor experiencia en la edad pediátrica (91,92). Actúan

Tabla VII. Recomendaciones de inicio del tratamiento farmacológico

Situación	Colesterol LDL	Objetivo de C-LDL
Tratamiento dietético		
Sin EC y < 2 factores de riesgo	≥ 160 mg/dl	< 160 mg/dl
Sin EC y ≥ 2 factores de riesgo	≥ 130 mg/dl	< 130 mg/dl
Con EC	≥ 100 mg/dl	< 100 mg/dl
Tratamiento farmacológico		
Sin EC y < 2 factores de riesgo	≥ 190 mg/dl	< 160 mg/dl
Sin EC y ≥ 2 factores de riesgo	≥ 160 mg/dl	< 130 mg/dl
Con EC	≥ 130 mg/dl	< 100 mg/dl

EC= Enfermedad coronaria.

Se consideran factores de riesgo: Edad (en varones ≥ 45 años, y en las mujeres ≥ 55 años), tabaquismo, hipertensión arterial (≥ 140/90 mmHg o empleo de medicación antihipertensiva), diabetes mellitus, HDL-C ≤ 35 mg/dl y antecedentes familiares de enfermedad cardio-vascular precoz (antes de los 55 años de edad en familiares masculinos de primer grado o antes de 65 años de edad en familiares femeninos de primer grado). Si la concentración de HDL-C es ≥ 60 mg/dl, se resta un factor de riesgo.

mediante conjugación con los ácidos biliares en el intestino delgado, con lo que se interrumpe la circulación enterohepática, y se aumenta la excreción fecal de ácidos biliares y colesterol hasta 15 veces, dependiendo de la dosis administrada. Descienden el colesterol total (Col-T) y el LDL-C hasta un 15 y un 21% respectivamente. El efecto depende de la dosis administrada y de la concentración pre-tratamiento de Col-T y LDL-C, y no depende del peso del paciente (Tabla VIII) (93).

Tabla VIII

Niveles de lipoproteínas tras dieta		Dosis mínima de colestiramina (g/día)
Col-T (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	
< 245	< 195	4
245 - 300	195 - 235	8
301 - 345	236 - 280	12
> 345	> 280	16

Las resinas tienen varios efectos secundarios que habitualmente no son graves: a) provocan trastornos digestivos: náuseas y estreñimiento, b) facilitan la malabsorción de vitaminas liposolubles y ácido fólico, c) producen un aumento de los TG, y d) pueden unirse en el intestino a otros fármacos e inhibir su absorción, por lo que se recomienda que otros medicamentos sean ingeridos una hora antes o cuatro horas después de tomar la resina. Además tienen mal sabor, lo que, unido a las altas dosis que habitualmente hay que utilizar, facilita el abandono del tratamiento por parte del paciente.

1.2. Inhibidores de la absorción del colesterol: Ezetimibe. **Tabla IX**

Su mecanismo de acción es por inhibición de la absorción del colesterol de la dieta y de los ácidos biliares a nivel del borde intestinal. Está indicado en edades superiores a 10 años y reduce el LDL colesterol por mayor expresión de los receptores LDL a nivel hepático. No producen efectos secundarios relevantes, y el descenso de los niveles de colesterol no se asocia a una mejoría de la disfunción endotelial.

Actualmente existen pocos ensayos clínicos en la edad pediátrica que demuestren su eficacia (94).

Su empleo asociado a las estatinas potencia el efecto de éstas.

1.3. Inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA-reductasa): Estatinas.

En un reciente meta-análisis, se ha demostrado que este grupo de fármacos es el más adecuado para prevenir la ECV (95) y, por tanto, es aconsejable su elección. Se dispone en la actualidad de diferentes principios activos: lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y cerivastatina (estos tres últimos son de síntesis). Estos fármacos tienen gran similitud estructural con la enzima HMG-CoA reductasa. La inhibición de la HMG-CoA por los fármacos citados es competitiva, reversible y con una afinidad 10.000 veces mayor que la de la enzima por su sustrato natural. El mecanismo de acción a nivel celular se produce mediante la inhibición de la síntesis de colesterol aunque sus efectos beneficiosos son también debidos a su actividad anti-inflamatoria. Son fármacos bien tolerados, aunque aún no se han evaluado sus efectos secundarios a largo plazo: se produce un aumento de las transaminasas en un 2% de los casos, proporcional a la dosis, aunque se desconoce si dicha elevación puede producir lesión hepática permanente; también se presenta miopatía, con aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK), en 1 / 500-1.000 casos, pudiendo ser intermitente o severa, etc. Las dosis recomendadas y el grado de efecto esperado quedan reflejadas en la tabla IX (96). Aunque existe poca experiencia en la edad pediátrica con estos fármacos, publicaciones recientes muestran su eficacia y seguridad a corto plazo (97,98,99).

2. Otros fármacos

De la misma manera, se ha utilizado el probucol por tener un mecanismo de acción no dependiente de receptores de LDL-C, así como por su demostrado efecto antioxidante, aunque las reducciones de LDL-C son más modestas que con otros fármacos (100).

Tabla IX. Fármacos hipolipemiantes en pediatría

Principio activo	Dosis en mg/día	Usual % de disminución del C-LDL
Estatinas		
Atorvastatina	10 – 40 (80*)	40-45
Lovastatina	20 – 80	21-36
Pravastatina	10 – 40 (80**)	23-33
Simvastatina	10 – 40	17-41
Rosuvastatina	10 - 40	
Inhibidores de la absorción		
Ezetimibe	10	18
Fibratos		
Bezafibrato	400-600	18 - 28
Fenofibrato	100-300	22
Gemfibrozil	600-1.200	18
Resinas		
Resincolesteramina	4 – 20 gramos	12
Colestipol	0,5 - 3 gramos	8

* Dosis alcanzada durante la edad pediátrica en la forma homocigota de la hipercolesterolemia familiar monogénica.

** A la dosis de 80 mg / día no existe ensayo clínico en la época infantil.

2.1. Fibratos

Son derivados del ácido clorofenoxiisobutírico, y su mecanismo de acción es a través de los receptores nucleares conocidos como PPAR (101,102), dando lugar a un aumento del catabolismo de las partículas ricas en TG, con una disminución plasmática de las concentraciones de VLDL y TG. En situaciones de hipertrigliceridemia la utilización de fibratos permite una disminución de cerca del 40% de los niveles de triglicéridos, y un aumento del HDL-C en un 10-15%, mostrando escaso efecto en disminuir el LDL-C. Las concen-

traciones de LDL pequeñas y densas (patrón B) descienden, transformándose en partículas más grandes (patrón A), menos aterogénicas.

Tienen diversos efectos secundarios, como son: la intolerancia digestiva, la potenciación del efecto de los anticoagulantes orales, la elevación de CPK y, aunque raras veces, mialgias y miopatía. No están indicados en la insuficiencia renal debido a que su eliminación es por esa vía.

Los fibratos se han utilizado en las hipertriglicéridemias III, IV o V (103,104,105). Las dosis habituales recomendadas son: bezafibrato (200 mg \times 3)/día, ó 1 comprimido/día del compuesto "retard" (400 mg); fenofibrato (100 mg \times 3)/día, ó 1 cápsula de 200 mg/día de fenofibrato micronizado; y gemfibrozilo (600 mg \times 2)/día ó 900 mg con el desayuno.

2.2. Derivados del ácido nicotínico

Son los agentes hipolipemiantes más antiguos, y pertenecen al grupo de vitaminas del complejo B. Su mecanismo de acción es por un efecto antiadrenérgico supresor de la lipólisis, y dan lugar a una disminución de las VLDL y LDL (potentes inhibidores de la producción de la Apo B-100), con elevación de las HDL. En algunos estudios se evidencia asimismo una reducción de la Lp(a).

Presentan como efectos secundarios crisis de sofoco, rash, urticaria, intolerancia digestiva, hiperuricemia e hiperglicemia.

Están indicados en situaciones de hipertriglicéridemia y niveles aislados bajos de HDL, y están contraindicados en pacientes con úlcera gástrica y diabetes.

Recomendaciones farmacológicas según la entidad clínica

En las situaciones de hiperquilomicronemia está indicado el tratamiento dietético, pudiendo ser suficiente esta intervención para la normalización del perfil lipídico.

En las hipercolesterolemias y déficit de LH se deberán emplear las estatinas, pudiéndose asociar, en caso de no obtener los niveles de LDL-C deseados, los fibratos, derivados del ácido nicotínico o resinas quelantes de ácidos biliares (únicas recomendadas en la edad infantil). En la FH homocigota se debe plantear la necesidad de emplear la plasma-aféresis.

En la FCH la utilización de fibratos disminuye los niveles de TG, y establece un patrón A en las LDL, pero no modifica los niveles de LDL-C, por lo que se deberán emplear en muchas ocasiones asociados a las estatinas. En algunos casos es recomendable la elección de éstas últimas como primer fármaco a emplear.

En la disbetalipoproteinemia el empleo de fibratos puede normalizar el perfil lipídico, aunque también se recomienda la utilización de estatinas y derivados del ácido nicotínico.

En el déficit de LCAT es importante, en caso de nefropatía, intervenir mediante estatinas en la dislipemia secundaria (106).

Abreviaturas:

Apo: Apo(lipo)proteínas.

Col-T: Colesterol total.

FCH: Hiperlipidemia familiar combinada.

FDB: Apo B-100 defectuosa familiar.

FH: Hipercolesterolemia familiar.

HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

HDL-C: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

HMG-CoA: Hidroximetilglutaril-coenzima A.

LCAT: Lecitin:colesterol aciltransferasa.

LDL: Lipoproteínas de baja densidad.

LDL-C: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

LH: Lipasa hepática.

LPL: Lipoproteín-lipasa.

PLTP: Proteína transferidora de fosfolípidos.

TG: Triglicéridos.

Referencias

1. Havel RJ, Kane JP: Introduction: Structure and Metabolism of plasma lipoproteins, en Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, vol. 2, pag. 1841-1851, 7ª ed., New York, Mc Graw-Hill (1995).
2. Rodríguez-Oquendo A, Kwiterovich PO Jr.: Dyslipidemias, en Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G. (eds.): *Inborn Metabolic Disease. Diagnosis and treatment*, pag. 320-336, 3ª ed., Berlin, Springer/Verlag (2000).
3. Tall AR: An overview of reverse cholesterol transport. *Eur Heart J* 1998; 19: A31-A35.
4. Hokanson JE, Austin MA, Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independently of high density lipoprotein cholesterol level: metaanalysis of population based prospective studies. *J Cardio Risk* 1996; 3: 213-129.
5. Brunzell JD: Familial lipoprotein lipase deficiency and other causes of the chylomicronemia syndrome, en Scriver C.R, Beaudet A.L, Sly W.S, Valle D. (eds.): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, vol. 2, pag. 1913-1932, 7ª ed., New York, Mc Graw-Hill (1995).
6. Auwerx JH, Babirak SP, Fujimoto WY, Iverius PH, Brunzell JD: Defective enzyme protein in lipoprotein lipase deficiency. *Eur J Clin Invest* 1989; 19: 433-437.
7. Cox DW, Breckenridge WC, Little JA: Structure of apolipoprotein C-II deficiency with hypertriglyceridemia and pancreatitis. *New Engl J Med* 1978; 299: 1421-1424.
8. Hegele RA, Breckenridge WC, Cox DW, Maguire GF, Little JA, Connelly PW: Interaction between variant apolipoproteins C-II and E that affects plasma lipoprotein concentrations. *Arterioscl Throm* 1991; 11: 1303-1309.
9. Fojo SS, Brewer HB Jr: The familial hyperchylomicronemia syndrome. *JAMA* 1991; 265: 904-908.
10. Brunzell JD, Bierman EL: Chylomicronemia syndrome: Interaction of genetic and acquired hypertriglyceridemia. *Med Clin N Am* 1982; 66: 455-468.
11. Kao J-T; Wen H-C; Chien K-L; Hsu H-C; Lin S-W: A novel genetic variant in the apolipoprotein A5 gene is associated with hypertriglyceridemia. *Hum. Molec. Genet.* 2003; 12: 2533-2539.

12. Wen X-Y; Hegele R. A; Wang J; Wang D. Y; Cheung J; Wilson M; Yahyapour M; Bai Y; Zhuang L; Skaug J; Young T. K; Connelly P. W; Koop B. F; Tsui L.-C; Stewart A. K: Identification of a novel lipase gene mutated in *lpd* mice with hypertriglyceridemia and associated with dyslipidemia in humans. *Hum. Molec. Genet.* 2003; 12: 1131-1143.
13. Fujita Y; Ezura Y; Emi M; Ono S; Takada D; Takahashi K; Uemura K; Iino Y; Katayama Y; Bujo H; Saito Y: Hypertriglyceridemia associated with amino acid variation asn985tyr of the RP1 gene. *J. Hum. Genet.* 2003; 48: 305-308.
14. Pajukanta P, Nuotio I, Terwilliger JD, Porkka KVK, Ylitalo K, Pihlajamaki J, Suomalainen AJ, Syvanen AC, Lehtimaki T, Viikari JSA, Laakso M, Taskinen MR, Ehnholm C, Peltonen L: Linkage of familial combined hyperlipidaemia to chromosome 1q21-q23. *Nat Genet* 1998; 18: 369-373.
15. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG: Hyperlipidemia in coronary heart disease. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 1544-1568.
16. Cotner JA, Coates PM, Gallagher PR: Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood. *J Pediatr* 1990; 116: 514-519.
17. Brunzell JD, Albers JJ, Chait A, Grundy SM, Groszek E, McDonald GS: Plasma lipoproteins in familial combined hyperlipidemia and monogenic familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1983; 24: 147-155.
18. Ascaso JF, Merchante A, Lorente RI, Real JT, Martínez-Valls JM, Camera R: A study of insulin resistance using the minimal model in nondiabetic familial combined hyperlipidemia patients. *Metabolism* 1998; 47: 508-513.
19. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS: Familial hypercholesterolemia, en Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, vol. 2, pag. 1981-2030, 7ª ed., New York, Mc Graw-Hill (1995).
20. Khachadurian AK: The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 1964; 37: 402-407.
21. Sugre DD, Thompson GR, Oakley CM, Traynner IM, Steiner RE: Contrasting patterns of coronary atherosclerosis in normocholesterolemic smokers and patients with familial hypercholesterolemia. *Br Med J* 1981; 283: 1358-1360.

22. Ferrieres J, Lamberg J, Lussier-Cacan S, Davignon J: Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same gene mutation. *Circulation* 1995; 92: 290-295.
23. Goldstein JL, Brown MS: Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme. A reductase activity associated with overproduction of cholesterol. *Proc Nat Acad Sci* 1973; 70: 2804-2808.
24. Brown MS, Goldstein JL: Familial hypercholesterolemia: defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme at reductase activity. *Proc Nat Acad Sci* 1974; 71: 788-792.
25. Südhof TC, Goldstein JL, Brown MS, Russell DW: The LDL receptor gene: A mosaic of exons shared with different proteins. *Science* 1993; 228: 815-822.
26. Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP, Krauss RM, Vega GL, Grundy SM, Friedl W, Davignon J, McCarthy BJ: Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1990; 31: 1337-1349.
27. Pullinger CR, Hennessy LK, Chatterton JE, Liu W, Love JA, Mendel CM, Frost PH, Malloy MJ, Schumaker VN, Kane JP: Familial ligand-defective apolipoprotein B: Identification of a new mutation that decreases LDL receptor binding affinity. *J Clin Invest* 1995; 95: 1225-1234.
28. Gaffney D, Reid JM, Cameron IM, Vass K, Caslake MJ, Shepherd J, Packard CJ: Independent mutations at codon 3500 of the apolipoprotein B gene are associated with hyperlipidaemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1025-1029.
29. Hansen P. S; Defesche J. C; Kastelein J. J. P; Gerdes L. U; Fraza L; Gerdes C; Tato F; Jensen H. K; Jensen L. G; Klausen I. C; Faergeman O; Schuster H. Phenotypic variation in patients heterozygous for familial defective apolipoprotein B (FDB) in three European countries. *Arteriosclerosis Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 741-747.
30. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, Eisenberg C, Munck A, Hermier M, Schmitz J, Gay G, Rader DJ, Gregg RE: Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science.* 1992; 258: 999-1001.
31. Sharp D; Blinderman L; Combs K. A; Kienzle B; Ricci B; Wager-Smith K; Gil C. M; Turck C. W; Bouma M.-E;

- Rader D. J; Aggerbeck L. P; Gregg R. E; Gordon D. A; Wetterau J. R. Cloning and gene defects in microsomal triglyceride transfer protein associated with abetalipoproteinaemia. *Nature* 1993; 365: 65-69.
32. Linton MF, Farese RV Jr, Young SG: Familial hypobetalipoproteinemia *J Lipid Res* 1993; 34: 521-541.
 33. Schonfeld G: The hypobetalipoproteinemias. *Ann Rev Nutr* 1995; 15: 23-24.
 34. Hobbs HH, Leitersdorf E, Leffert CC, Cryer DR, Brown MS, Goldstein JL: Evidence for a dominant gene that suppresses hypercholesterolemia in a family with defective low density lipoprotein receptors. *J Clin Invest* 1989; 84: 656-664.
 35. Breckenridge WC, Little JA, Alaupovic P, Wang CS, Kuksis A, Kakis G: Lipoprotein abnormalities associated with familial deficiency of hepatic lipase. *Atherosclerosis* 1982; 45: 161-179.
 36. Cai S.-J; Wong D. M; Chen S.-H; Chan L. Structure of the human hepatic triglyceride lipase gene. *Biochemistry* 1989; 28: 8966-8971.
 37. Todorova B; Kubaszek A; Pihlajamaki J; Lindstrom J; Eriksson J; Valle T. T; Hamalainen H; Ilanne-Parikka P; Keinanen-Kiukaanniemi S; Tuomilehto J; Uusitupa M; Laakso M. The G-250A promoter polymorphism of the hepatic lipase gene predicts the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes mellitus: the Finnish Diabetes Prevention Study. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2004; 89: 2019-2023.
 38. Zannis VI, Just PW, Breslow JL: Human apolipoprotein E isoprotein subclasses are genetically determined. *Am J Hum Genet* 1981; 33: 11-24.
 39. Weisgraber KH, Rall SC, Mahley RW: Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the aminoacid sequence of the Apo-E isoforms. *J Biol Chem* 1981; 256: 9077-9083.
 40. Smit M, de Knijff P, Van der Kooij Meijis E, Groenendijk C, van den Maagdenberg AM, Gevers Leuven JA, Stalenhoef AF, Stuyt PM, Frants RR, Havekes LM: Genetic heterogeneity in familial dysbetalipoproteinemia. The E2 (lys146gln) variant results in a dominant mode of inheritance. *J Lipid Res* 1990; 31: 45-53.
 41. Rall SC Jr, Newhouse YM, Clarke HR, Weisgraber KH, McCarthy BJ, Mahley RW, Bersot TP: Type III hyperlipoproteinemia associated with apolipoprotein E phenotype E3/3. Structure and genetics of an apolipoprotein E3 variant. *J Clin Invest* 1989; 83: 1095-101.

42. Mann WA, Gregg RE, Sprecher DL, Brewer HB Jr: Apolipoprotein E-IHarrisburg: a new variant of apolipoprotein E dominantly associated with type III hyperlipoproteinemia. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1005: 239-244.
43. Third JLHC, Montag J, Flynn M, Freidel J, Laskarzewski P, Glueck CJ: Primary and familial hypoalphalipoproteinemia. *Metabolism* 1984; 33: 136-146.
44. Kort EN, Ballinger DG, Ding W, Hunt SC, Bowen BR, Abkevich V, Bulka K, Campbell B, Capener C, Gutin A, Harshman K, McDermott M, Thorne T, Wang H, Wardell B, Wong J, Hopkins PN, Skolnick M, Samuels M: Evidence of linkage of familial hypoalphalipoproteinemia to a novel locus on chromosome 11q23. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1845-1856.
45. Glomset JA, Assmann G, Gjone E, Norum KR: Lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency and fish eye disease, en Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, vol. 2, pag. 1933-1951, 7ª ed., New York, Mc Graw-Hill (1995).
46. Azoulay M, Henry I, Tata F, Weil D, Grzeschik KH, Chaves E, McIntyre N, Williamson R, Humphries SE, Junien C: The structural gene for lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) maps to 16q22. *Ann Hum Genet* 1987; 51: 129-136.
47. Calabresi L, Pisciotta L, Costantin A, Frigerio I, Eberini I, Alessandrini P, Arca M, Bon GB, Boscutti G, Busnach G, Frasca G, Gesualdo L, Gigante M, Lupattelli G, Montali A, Pizzolitto S, Rabbone I, Rolleri M, Ruotolo G, Sampietro T, Sessa A, Vaudo G, Cantafora A, Veglia F, Calandra S, Bertolini S, Franceschini G. The molecular basis of lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency syndromes: a comprehensive study of molecular and biochemical findings in 13 unrelated Italian families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 1972-1978.
48. Fredrickson DS, Altrocchi PH, Avioli LV, Goodman DS, Goodman HC: Tangier Disease. *Ann Intern Med* 1961; 55: 1016-1031.
49. Schmitz G, Assmann G, Robenek H, Brennhausen B: Tangier disease: a disorder of intracellular membrane traffic. *Proc Nat Acad Sci* 1985; 82: 6305-6309.
50. Schmitz G, Robenek H, Lohmann U, Assmann G: Interaction of high density lipoproteins with cholesteryl ester-laden macrophages: biochemical and morphological characterization of cell surface receptor binding, endocy-

- tosis and resecretion of high density lipoproteins by macrophages. *EMBO J* 1985; 4: 613-622.
51. Makrides SC, Ruiz-Opazo N, Hayden M, Nussbaum AL, Breslow JL, Zannis VI: Sequence and expression of Tangier apoA-I gene. *Eur J Biochem* 1988; 173: 465-471.
 52. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M, Yu L, Brewer C, Collins JA, Molhuizen HOF, Loubser O, Ouelette BFF, Fichter K, Ashbourne-Excoffon KJ, Sensen CW, Scherer S, Mott S, Denis M, Martindale D, Frohlich J, Morgan K, Koop B, Pimstone S, Kastelein JJ, Genest J Jr, Hayden MR: Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet* 1999; 22: 336-345.
 53. Bodzioch M, Orso E, Klucken J, Langmann T, Bottcher A, Diederich W, Drobnik W, Barlage S, Buchler C, Porsch-Ozcurumez M, Kaminski WE, Hahmann HW, Oettle K, Rothe G, Aslanidis C, Lackner KJ, Schmitz G: The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet* 1999; 22: 347-351.
 54. Rust S, Rosier M, Funke H, Real J, Amoura Z, Piette JC, Deleuze JF, Brewer HB, Duverger N, Deneffe P, Assmann G: Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet* 1999; 22: 352-355.
 55. Brooks-Wilson A; Marcil M; Clee S. M; Zhang L.-H; Roomp K; van Dam M; Yu L; Brewer C; Collins J. A; Molhuizen H. O. F; Loubser O; Ouelette B. F. F; and 14 others. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nature Genet.* 1999; 22: 336-345.
 56. Breslow JL: Familial disorders of high-density lipoprotein metabolism, en Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, vol. 2, pag. 2031-2052, 7^a ed., New York, Mc Graw-Hill (1995).
 57. Plump AS, Erickson SK, Weng W, Partin JS, Breslow JL, Williams DL: Apolipoprotein A-I is required for cholesteryl ester accumulation in steroidogenic cells and for normal adrenal steroid production. *J Clin Invest* 1996; 97: 2660-2671.
 58. Norum RA, Lakier JB, Goldstein S, Angela A, Goldberg RB, Block WD, Noffze DK, Dolphin PJ, Edelglass J, Bogorad DD, Alaupovic P: Familial deficiency of apolipoproteins A-I and C-III and precocious coronary-artery disease. *New Engl J Med* 1982; 306: 1513-1519.

59. Karathanasis SK, Norum RA, Zannis VI, Breslow JL: An inherited polymorphism in the human apolipoprotein A-I gene locus related to the development of atherosclerosis. *Nature* 1983; 301: 718-720.
60. Karathanasis SK, Ferris E, Haddad IA: DNA inversion within the apolipoproteins AI/CIII/AIV-encoding gene cluster of certain patients with premature atherosclerosis. *Proc Nat Acad Sci USA* 1987; 84: 7198-7202.
61. Miller M, Zhan M. Genetic determinants of low high-density lipoprotein cholesterol. *Curr Opin Cardiol.* 2004; 19: 380-384.
62. Glueck CJ, Fallat RW, Millet F, Gartside P, Elston RC, Go RCP: Familial hyper-alpha-lipoproteinemia: Studies in eighteen kindreds. *Metabolism* 1975; 24: 1243-1265.
63. Akita H, Chiba H, Tsuchihashi K, Tsuji M, Kumagai M, Matsuno K, Kobayashi K: Cholesteryl ester transfer protein gene: two common mutations and their effect on plasma high-density lipoprotein cholesterol content. *J Clin Endocr Metab* 1994; 79: 1615-1618.
64. von Eckardstein A, Holz H, Sandkamp M, Weng W, Funke H, Assmann G: Apolipoprotein CIII (lys58-to-glu): identification of an apolipoprotein CIII variant in a family with hyperalphalipoproteinemia. *J Clin Invest* 1991; 87: 1724-1731.
65. Paigen B, Mitchell D, Reue K, Morrow A, Lusis AJ, LeBoeuf RC: Ath-1, a gene determining atherosclerosis susceptibility and high density lipoprotein levels in mice. *Proc Nat Acad Sci* 1987; 84: 3763-3767.
66. Koizumi J, Mabuchi H, Yoshimura A, Michishita I, Takeda M, Itoh H, Sakai Y, Sakai T, Ueda K, Takeda R: Deficiency of serum cholesteryl-ester transfer activity in patients with familial hyperalphalipoproteinaemia. *Atherosclerosis* 1985; 58:175-186.
67. Zhong S, Sharp DS, Grove JS, Bruce C, Yano K, Curb JD, Tall AR: Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutations in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. *J Clin Invest* 1996; 97: 2917-2923.
68. Brown ML, Inazu A, Hesler CB, Agellon LB, Mann C, Whitlock ME, Marcel YL, Milne RW, Koizumi J, Mabuchi H, Takeda R, Tall AR: Molecular basis of lipid transfer protein deficiency in a family with increased high-density lipoproteins. *Nature* 1989; 342: 448-451.
69. Takahashi K, Jiang XC, Sakai N, Yamashita S, Hirano K, Bujo H, Yamazaki H, Kusunoki J, Miura T, Kussie P,

- Matsuzawa Y, Saito Y, Tall A: A missense mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene with possible dominant effects on plasma high-density lipoproteins. *J Clin Invest* 1993; 92: 2060-2064.
70. Ritsch A, Drexel H, Amann FW, Pfeifhofer C, Patsch JR. Deficiency of cholesteryl ester transfer protein. Description of the molecular defect and the dissociation of cholesteryl ester and triglyceride transport in plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17: 3433-3441.
 71. Koivisto PV, Koivisto UM, Miettinen TA, Kontula K: Diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia DNA analysis complements clinical examination and analysis of serum lipid levels. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 584-592.
 72. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, Hopkins PN. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993; 72: 171-176.
 73. Pimstone SN, Defesche JC, Clee SM, Bakker HD, Hayden MR, Kastelein JJ. Differences in the phenotype between children with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscl Throm Vas Biol* 1997; 17: 826-833.
 74. Gaddi A, Galetti C, Pauciullo P, Arca M. Familial combined hyperlipoproteinemia: experts panel position on diagnostic criteria for clinical practice. Committee of experts of the Atherosclerosis and Dysmetabolic Disorders Study Group. *Nutr Metab Cardiovas Dis* 1999; 9: 304-311.
 75. Freedman DS, Shear CL, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins in children over an 8-year period: the Bogalusa heart study. *Prev Med* 1985; 103: 687-691.
 76. Lauer RM, Clarke WR. Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia. The Muscatine study, *JAMA* 1990; 264: 3034-3038.
 77. Sveger T, Flodmark C-E, Nordborg K, Nilsson-Ehle P, Borgfors N. Hereditary dyslipidaemias and combined risk factors in children with a family history of premature coronary artery disease. *Arch Dis Child* 2000; 82: 292-296.
 78. Liu CS, Lin CC, Shih HC, Li TC. The advisability of implementing cholesterol screening in school-age children and adolescents with a family history of cardiovascular disease and hyperlipidaemia. *Fam Prac* 1999; 16: 501-505.

79. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, Berenson GS. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 2271-2276.
80. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89 suppl: 561-564.
81. Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics: Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998; 101: 141-147.
82. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K; American Heart Association. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *J Pediatr*. 2003 Apr;142(4):368-72.
83. 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.
84. Newman TB, Hulley SB: Reducing dietary intake of fat and cholesterol in children. *JAMA* 1995; 274: 1424-1425.
85. Grundy SM, Denke MA: Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1990; 31: 1149-1172.
86. Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA, Dallal GE: Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 875-883.
87. Ballabriga A, Tojo R (coordinadores), Moya M, Rodríguez J, Pocoví M, Dalmau J: "Lípidos en Pediatría". Conferencia de consenso. *An Esp Pediatr* 1998, supl 118.
88. Pousty VJ, Rutherford P. Dietary treatment for familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1, 2005.
89. Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, Van Horn L L, Kwiterovich PO Jr, Simons-Morton DG, Hunsberger SA, Lasser NL, Robson AM, Franklin FA Jr, Lauer RM, Stevens VJ, Friedman LA, Dorgan JF, Greenlick MR; DISC Collaborative Research Group. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics*. 2001; 107: 256-64.
90. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:632-46.

91. Tonstad S, Knudtzon J, Siverstsen M, Refsum H, Ose L: Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 1996; 129: 42-49.
92. Glueck CJ, Mellier MJ, Dine M, Perry T, Laskarzewski P: Safety and efficacy of long-term diet and diet plus bile acid-binding resin cholesterol a lowering therapy in 73 children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 1986; 78: 338-348.
93. Farah JR, Kwiterovich PO, Neill CA: Dose-effect relation of cholestyramine in children and young adults with familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1977; 1: 59-63.
94. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, Perevozskaya I, von Bergmann K. Inhibition of Intestinal Cholesterol Absorption by Ezetimibe in Humans. *Circulation* 2002; 106: 1943-1948.
95. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GM: Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol lowering interventions. *Arterioscl Throm Vas Biol* 1999; 19: 187-195.
96. Anonymous: Choice of lipid-lowering drugs. *Med Lett* 1998; 40: 117-122.
97. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS, Brewster TG, Hopkins P, Davidson M, Graham K, Arensman F, Knopp RH, DuJone C, Williams CL, Issacssohn JL, Jacobsen CA, Laskarzewski PM, Ames S, Germley GJ. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 137-144.
98. Sinzinger H, Schmid P, Pirich C, Virgolini I, Pesau B, Granegger S. Treatment of hypercholesterolemia in children. *Lancet* 1992; 340: 548-549.
99. Lambert M, Lupien PJ, Gagne C, Levy E, Blauchman S, Langlois S, et al. Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: Effect of lovastatin. *Pediatrics* 1996; 97: 619-628.
100. Sanjurjo P, Martul P, Sasieta M, Lafuente P, Ariza F, Cabeza I: Treatment with probucol of children with familial hypercholesterolaemia. *Acta Paediatr Scan* 1988; 77: 132-135.
101. Schoofjans K, Staels B, Auwerx J: Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996; 37: 907-925.

102. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dallongeville J, Fruchart JC, Staels B, Auwerx J. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor.
103. Steinmetz J, Morin C, Panek E, Siest G, Dronin P: Biological variations in hyperlipidemic children and adolescents with fenofibrate. *Clin Chem Acta* 1981; 112: 43-46.
104. Chicaud P, Demange J, Drouin P, Debry G. Action du fénofibrate chez des enfants hypercholestérolémiques: Recul de 18 mois. *Presse Méd* 1984; 13: 417-419.
105. Weeler KAH, West RJ, LLoyd JK, Barley J. Double blind trail of bezafibrate in familial hypercholesterolemia. *Arch Dis Child* 1985; 60: 34-37.
106. Grundy SM: Management of hyperlipidemia of kidney disease. *Kidney Int* 1990; 37: 847-853.