

Perfil lipídico e índices de riesgo aterogénico en padres y abuelos de pacientes pediátricos con hipercolesterolemia

Lipid profile and atherogenic risk indices in parents and grandparents of pediatric patients with hypercholesterolemia

Cuartas, Silvina; Pérez Torre, Mariel; Galizzi, Marina; Stinson, Horacio; Graffigna, Mabel



Silvina Cuartas

doctoracuartas@gmail.com

SAL, Argentina

Mariel Pérez Torre

SAL, Argentina

Marina Galizzi

Grupo Dislipidemias,, Argentina

Horacio Stinson

Grupo Dislipidemias, Argentina

Mabel Graffigna

SAL, Argentina

Hospital "Carlos G. Durand", Argentina

Revista Argentina de Lípidos

Sociedad Argentina de Lípidos, Argentina

ISSN-e: 2545-837X

Periodicidad: Cuatrimestral

vol. 5, núm. 1, 2021

revistaargentinelipidos@gmail.com

Recepción: 01 Marzo 2021

Aprobación: 01 Abril 2021

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/450/4502667002/index.html>

Autor de correspondencia: doctoracuartas@gmail.com

Copyright Sociedad Argentina de Lípidos 2021



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Resumen: Introducción: La detección de niveles elevados de colesterol en niños debe motivar el estudio de los familiares adultos (cribado en cascada inversa) para favorecer la prevención cardiovascular. El objetivo de este estudio es proponer una metodología sencilla, que incluye la evaluación del perfil lipídico de padres y abuelos de niños con hipercolesterolemia, durante la consulta pediátrica.

Material y método: Estudio observacional, prospectivo, de corte transversal realizado en consultorio pediátrico de lípidos, en el ámbito privado de la Ciudad de Buenos Aires. Se analizaron los perfiles lipídicos de los padres y abuelos de 227 niños y adolescentes con colesterol > 200 mg/dl, atendidos entre 2015 y 2020.

Resultados: Se analizó el lipidograma de 379 familiares: prevalencia de hipercolesterolemia 54% y valor promedio de 242 mg/dl. No se observaron diferencias significativas según el sexo o el grado de parentesco. La alteración del índice CT/HDLc fue la más prevalente, con un valor máximo de 9.2 y un promedio de 5.5 (DE \pm 0.3). Se encontró significación estadística ($p < 0.05$) para el índice LDLc/HDLc en familiares con hipercolesterolemia familiar, y del índice TG/HDLc en pacientes con hipercolesterolemia poligénica.

Discusión: A pesar de que diferentes guías recomiendan realizar este tipo de tamizaje, en la práctica clínica no es tenido en cuenta o es muy poco utilizado. El primer paso para revertir este escenario requiere implementar una estrategia protocolizada y sistemática para detectar familiares afectados o subtratados.

Conclusiones: El cribado en cascada invertida resulta una herramienta eficaz que debe ser implementada por los pediatras para facilitar la prevención y el trabajo interdisciplinario.

Palabras clave: hipercolesterolemia, cribado, cascada inversa, prevención.

Abstract: Introduction: The detection of high cholesterol levels in children should motivate the study of first degree adult relatives (reverse cascade screening) to perform cardiovascular prevention. The objective of this study is to propose a simple methodology, which includes the evaluation of the lipid profile of parents and grandparents of children with hypercholesterolemia, during the pediatric consultation.

Material and method: Prospective observational cross-sectional study carried out in a pediatric lipid clinic, in the private setting of the City of Buenos Aires, where the lipid profiles of the parents and grandparents of 227 children and adolescents with cholesterol > 200 mg/dl were collected, served between 2015-2020.

Results: The lipid profile of 379 family members was analyzed, 86% of whom were first-degree relatives and the rest were second-degree relatives. The global registration of hypercholesterolemia in the analyzed relatives was 54% (V 51% and M 49%) with an average value of 242 mg/dl and 241.5 mg/dl, respectively. After referral to a clinician, a positive change in cardiovascular control was observed in 24.5%.

Discussion: The lipidogram of 379 relatives was analyzed: prevalence of hypercholesterolemia 54% and 242 mg/dl the mean value. No significant differences were observed according to sex or degree of relationship. The alteration of the CT/HDLc index was the most prevalent, with a maximum value of 9.2 and an average of 5.5 (SD \pm 0.3). Statistical significance ($p < 0.05$) was found for the family LDLc/ HDLc index with familial hypercholesterolemia and the TG/HDLc index in patients with polygenic hypercholesterolemia.

Conclusions: Reverse cascade screening is an effective tool that must be implemented by pediatricians to facilitate prevention and interdisciplinary work.

Keywords: hypercholesterolemia, screening, reverse cascade, prevention.

INTRODUCCIÓN

La prevención cardiovascular es una prioridad a nivel mundial, ya que la cardiopatía isquémica es una de las primeras causas de muerte, por lo que las concentraciones de colesterol total (CT), colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y de baja densidad (LDLc) y triglicéridos (TG) deben ser medidas en adultos y durante la infancia.¹ La detección de niveles elevados de colesterol en niños debe motivar el estudio de los familiares adultos en primer y segundo grado (cribado de colesterol en cascada inversa).²

Las hiperlipidemias familiares representan un importante problema de salud pública y se estima que alrededor del 4 % de la población general sufre algún trastorno heredado del metabolismo de las lipoproteínas.³ Estas alteraciones están condicionadas por factores del ambiente y estilos de vida, y frecuentemente se asocian con obesidad, diabetes e insulinoresistencia.⁴ En líneas generales, se registran con mayor frecuencia en familiares directos de pacientes con dislipidemias que en el resto de la población general.¹

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno genético caracterizado por elevación de las lipoproteínas de baja densidad, que debe sospecharse en niños o adolescentes que registren niveles de LDLc superiores a 130 mg/dl asociados con la presencia de antecedentes familiares de hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular prematura.⁵ Ante un niño con colesterol elevado, el diagnóstico de esta entidad exige el análisis de los familiares adultos de primer y segundo grado. Esto resulta una práctica que mejora

NOTAS DE AUTOR

Dra. Silvana Cuartas. e-mail: doctoracuartas@gmail.com

la calidad de atención y proporciona beneficios futuros para esas personas, muchas de las cuales ignoran sus valores lipídicos o reciben tratamientos insuficientes.⁶

La HF puede ser monogénica o poligénica, ambas se caracterizan por colesterol elevado con valores de TG normales en ausencia de causas secundarias. La hipercolesterolemia poligénica (HP) es la más frecuente, representa el 80% de las hiperlipidemias primarias⁷ y, en un 20% de los casos, se registra agregación familiar o antecedentes de enfermedad coronaria prematura.⁸

Un adecuado cribado o tamizaje a partir de los niños y adolescentes, asociado con la evaluación de los adultos consanguíneos, resulta un instrumento que permite modificar activamente los valores alterados y disminuir posteriormente el riesgo cardiovascular. La corrección del subdiagnóstico y el subtratamiento de los progenitores puede impactar sobre probables eventos coronarios futuros de una manera rentable.^{9,10}

El objetivo de este estudio fue compartir la experiencia obtenida durante 5 años de trabajo y proponer una metodología de diagnóstico sencilla, que incluye el interrogatorio adecuado relacionado con la evaluación del perfil lipídico de los padres y abuelos de niños con hipercolesterolemia, durante la consulta pediátrica en el primer nivel de atención, para prevenir o disminuir el impacto de la enfermedad cardiovascular prematura.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, prospectivo y de corte transversal realizado en un consultorio pediátrico de lípidos, en el ámbito privado de la Ciudad de Buenos Aires. Se recolectaron los lipidogramas de los familiares de 227 niños y adolescentes con hipercolesterolemia > 200 mg/dl, atendidos entre marzo de 2015 y marzo de 2020. Se amplió el tamizaje después de la visita inicial, y para completar los antecedentes se les solicitó que trajeran un perfil lipídico de sus padres o abuelos. La información se cargó en una base de datos donde se incluyó: edad, sexo, índice de masa corporal, CT, HDLc y TG. El colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no HDLc) se cuantificó restando el HDLc al valor de CT (no HDLc = CT - HDLc) y el LDLc fue calculado con la fórmula de Friedewald (LDLc = CT - [HDLc - TG/5]).¹¹ Se cuantificaron, además, los índices de riesgo aterogénico, y las relaciones CT/HDLc, LDLc/HDLc y TG/HDLc. Solo en algunos casos, que contaban con un lipidograma ampliado que incluía apolipoproteína B (ApoB) y lipoproteína (a), se pudo evaluar estos parámetros.

Los datos obtenidos se agruparon en dos categorías según el grado de parentesco familiar: primer grado (padres) y segundo grado (abuelos). Se consideraron como valores alterados CT > 200 mg/dl, LDLc > 130 mg/dl, TG > 150 mg/dl, no HDLc > 145 mg/dl, ApoB > 90 y HDLc < 40 mg/dl.¹² Se cuantificaron, además, los tres valores de corte propuestos por el Consenso 2014 por la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) para sospechar HF: CT > 230 mg/dl, LDLc > 160 mg/dl y no HDLc > 190 mg/dl¹³ (Figura 1). Posteriormente, entre estos pacientes, se analizaron y compararon las variables lipídicas mencionadas y los índices de riesgo aterogénico.



FIGURA 1.
Puntos de corte del Consenso 2014 de la Sociedad Argentina de Lípidos para detectar hipercolesterolemia familiar.¹³

La investigación se realizó bajo los principios bioéticos de la Declaración de Helsinki. Se solicitó el consentimiento informado según el formato de la Organización Mundial de la Salud para participar del estudio, y se protegió la identidad de los pacientes. Los criterios de inclusión fueron: ser madre/padre, abuela/abuelo biológico de los niños con colesterol elevado; y los criterios de exclusión: que la determinación no hubiera sido realizada en condiciones basales o haber padecido enfermedades infecciosas en los 20 días previos a la toma de la muestra sanguínea. Luego de evaluar los valores lipídicos y teniendo en cuenta los antecedentes familiares, se indicó realizar, según el caso, una consulta actualizada con el médico de cabecera para: a) considerar los objetivos o metas terapéuticas, b) reevaluar la dosis y la adhesión al tratamiento, c) ampliar el plan de estudios (realizar eco-Doppler carotídeo, determinación de ApoB y lipoproteína [a]), además de una interconsulta con cardiología para evaluación el riesgo cardiovascular.

La base de datos fue diseñada en Microsoft Excel y el análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 23 (© IBM, Inc.). Se incluyeron las frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas, mientras que se consideró la media, la desviación estándar (DE), el valor mínimo y el valor máximo para las variables cuantitativas. Para el análisis estadístico se utilizaron intervalos de confianza del 95% (IC 95%), y la significación estadística se estableció mediante las pruebas de la *t* de Student y de chi al cuadrado. Las diferencias se consideraron significativas ante un valor de $p < 0.05$; asimismo, se examinaron las asociaciones crudas entre cada una de las variables.

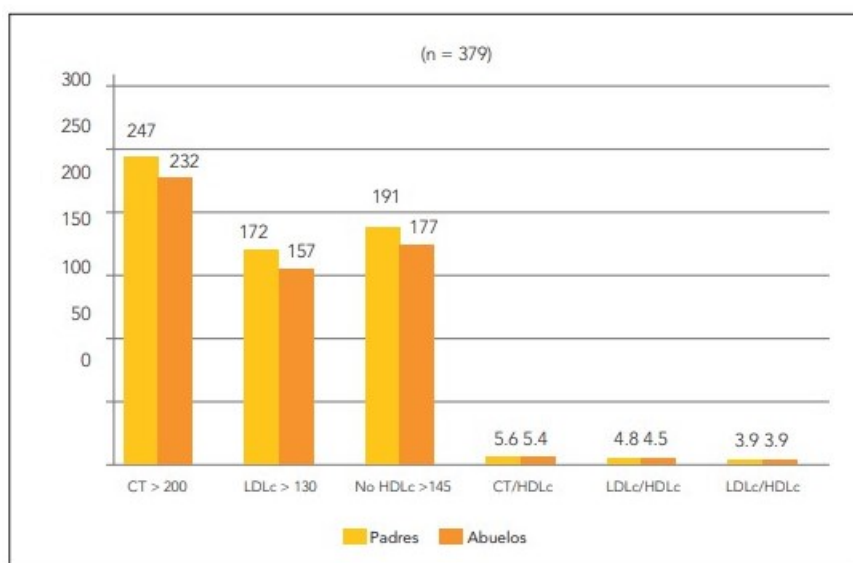


FIGURA 2

Valores promedio de lipoproteínas e índices de riesgo aterogénico en padres y abuelos.

RESULTADOS

Se analizó el perfil lipídico de 379 familiares (202 M y 177 V), con un ligero predominio femenino: 53.3%. Del total de pacientes analizados, el 86% (n = 326) eran familiares de primer grado y el 14% (n = 53) de segundo grado. La edad promedio fue de 41.5 años (padres) y 71 años (abuelos), con rangos de 23 a 61 y 59 a 87 años, respectivamente. El registro global de hipercolesterolemia en los familiares analizados fue del 54% (n = 205), y se observó CT > 200 mg/dl en el 51% de los hombres (n = 106) y en el 49% de las mujeres (n = 99), con valores promedio de 242 mg/dl y 241.5 mg/dl, respectivamente. Presentaron LDLc elevado el 43% de los pacientes, con una media de 164 mg/dl y un rango de 133-314 mg/dl. No se observaron diferencias significativas según el sexo o el grado de parentesco, para ninguna de las lipoproteínas ni los cocientes analizados según el grado de parentesco (Figura 2). El registro más elevado fue de 439 mg/dl en un familiar de primer grado (madre) y 400 mg/dl fue el valor más elevado en un familiar de segundo grado (abuela paterna).

El 11.6% (n = 44) registró un valor de HDLc bajo, < 40 mg/dl, un valor mínimo de 27 mg/dl y promedio de 35.5 (DE ± 3.3). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con HF y HP. En el total de la población estudiada, la prevalencia de elevación de los índices aterogénicos fue similar: CT/HDLc de 29.5%, LDLc/HDLc de 27.9% y TG/HDLc de 27.1%, con una diferencia estadísticamente significativa para el primero respecto del resto. El índice de Castelli (CT/HDLc) > 4.5 fue la alteración más prevalente en 111 pacientes, con un valor máximo de 9.2 y un valor promedio de 5.5 (DE ± 0.3). En segundo término, se observó la elevación del índice LDLc/HDLc > 3 (106 casos), con un registro máximo de 6.5 y un promedio de 3.8 (DE ± 0.5).

TABLA 1
Criterios de la Clínica de Lípidos Holandesa (DUTCH).^{1,14}

Criterios de la Clínica de Lípidos Holandesa (DUTCH)	
Antecedentes familiares	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria o vascular precoz	1
Familiar de primer grado con LDLc > 210 mg/dl	1
Familiar de primer grado con xantomas o arco corneal	2
Familiar < 18 años LDLc > 150 mg/dl	2
Antecedentes personales	
Antecedente de enfermedad coronaria precoz	2
Antecedente de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (precoz = varones < 55 años; mujeres < 60 años)	1
Examen físico	
Xantoma	6
Arco corneal antes de los 45 años	4
Laboratorio en ayunas con triglicéridos < 200 mg/dl	
LDLc > 330 mg/dl	8
LDLc > 250-239 mg/dl	5
LDLc > 190-249 mg/dl	3
LDLc > 155-189 mg/dl	1
Mutación funcional del gen del receptor de LDLc	8
Total de puntos	
Diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar	
Certeza > 8 puntos – Probable 6-7 puntos – Posible 5-3 puntos	

TABLA 2
Comparación de los trastornos lipídicos entre los pacientes con HF y HP.

	Hipercolesterolemia familiar (n = 30)			Hipercolesterolemia poligénica (n = 36)		
	Valor mg/dl	DE	IC 95%	Valor mg/dl	DE	IC 95%
CT	294	± 40.8	279-208	276	± 21.1	168-183
LDLc	210	± 40.1	195-224	192	± 17.6	185-198
No HDLc	244	± 40.3	229-258	223	± 18.5	216-229
CT/HDLc	5.63	± 2.7	4.66-6.60	5.54	± 2.4	4.73-6.35
LDLc/HDLc	4.23	± 0.1	3.15-5.31	3.74	± 0.6	2.81-4.67
TG/HDLc	2.41	± 0.3	2.41-2.67	4.51	± 0.3	4.36-4.64

CT, colesterol total; TG, triglicéridos; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; No HDLc, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad; DE, desviación estándar; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

El 17.4% (n = 66) del total de las personas analizadas, igualaron o superaron los valores de corte establecidos por el Consenso 2014 de la SAL para sospechar o diagnosticar HF, y esto se observó en 36 padres, 26 madres, 3 abuelos y 1 abuela. Entre los 66 pacientes que sumaron las tres variables en el rango de sospecha, 30 de ellos resultaron presentar HF monogénica, de los cuales 3 tenían diagnóstico genético confirmado y el resto fueron asumidos como HF monogénica probable porque cuantificaban entre 3 y 8 criterios de la Clínica de Lípidos Holandesa (DUTCH), que considera los antecedentes familiares y personales, el examen físico y

los niveles lipídicos^{1,14} (Tabla 1). Los 36 pacientes restantes eran compatibles con HP, dado que presentaban otros factores de riesgo genéticos y ambientales, como obesidad ($IMC > 97 \text{ kg/m}^2$; $n = 11$), sobrepeso (IMC entre $85\text{-}97 \text{ kg/m}^2$; $n = 12$), glucosa elevada en ayunas ($n = 3$) y diabetes tipo 2 ($n = 2$). Si bien no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los valores lipídicos promedio entre los pacientes con HF y HP para el CT, el LDLc, el no HDLc y el índice de Castelli, sí se encontró significación estadística ($p < 0.05$) para el índice LDLc/HDLc a favor del grupo con HF: 4.23 ($DE \pm 0.1$) *vs.* 3.74 ($DE \pm 0.6$), y del índice TG/HDLc, que fue más elevado en los pacientes con HP: 4.51 ($DE \pm 0.3$) *vs.* 2.41 ($DE \pm 0.3$) (Tabla 2).

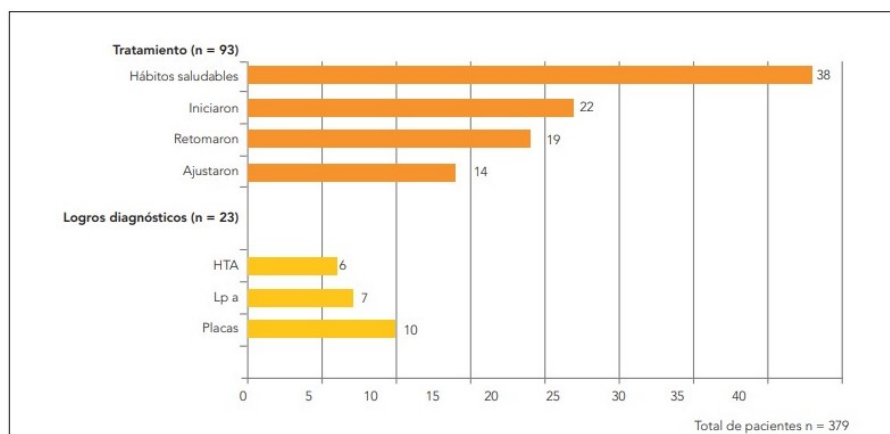


FIGURA 3

Actitud frente al tratamiento y los logros diagnósticos.

HTA, hipertensión arterial; Lp a, lipoproteína (a).

Al solicitar y evaluar el lipidograma de los familiares, se observó que solamente el 10.5% ($n = 40$) contaban con una determinación de ApoB solicitado por el médico de seguimiento. El valor promedio registrado fue 107 mg/dl ($DE \pm 42.9$), con un rango de 76 a 231 mg/dl (IC 95%: 96 a 118). La determinación de lipoproteína (a) fue menos frecuente aún, y solo contaban con este registro 25 pacientes (6.6%), de los cuales 16 presentaron valores elevados, con un máximo de 189 mg/dl y una media de 69 mg/dl ($DE \pm 21.9$).

Entre los 379 pacientes evaluados, ninguno registraba un evento prematuro propio (ni los padres ni los abuelos analizados), pero el 20% ($n = 76$) mencionó que sí tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular prematura en alguno de sus familiares de primer, segundo o tercer grado. A pesar de esto, más del 80% registraba antecedentes de hipercolesterolemia $> 240 \text{ mg/dl}$.

El 38.7% ($n = 147$) recibían medicación hipolipemiente, en dosis discontinuas o subóptimas. Las estatinas fueron el fármaco más utilizado, con rosuvastatina en un 36% ($n = 53$) y atorvastatina en un 31% ($n = 46$) en segundo lugar, mientras que la asociación más utilizada fue atorvastatina-ezetimibe en el 23% ($n = 33$). Con respecto al control glucémico, 66 pacientes (17.4%) presentaron glucemia en ayunas $> 100 \text{ mg/dl}$, con un valor promedio de 116 mg/dl ($DE \pm 12.5$), y 8 de ellos tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y estaban medicados con metformina (2% de la población analizada).

En la consulta actualizada con el médico de cabecera, se evaluó si recibían o no un tratamiento adecuado y se indicó la necesidad de ampliar el plan de estudios y realizar una interconsulta cardiológica. Posteriormente, se observó que el 24.5% ($n = 93$) registraron un cambio positivo referido al control cardiovascular y al riesgo aterogénico: 38 pacientes mejoraron su alimentación e incorporaron hábitos saludables, 22 iniciaron tratamiento hipolipemiente, 19 retomaron el tratamiento que habían interrumpido anteriormente y 14 de ellos ajustaron la dosis terapéutica que recibían. La repercusión diagnóstica fue la siguiente: en 10 pacientes se registró la presencia de placa carotídea, en 7 se confirmó la presencia de hiperlipoproteinemia (a) y en 6 se detectó hipertensión arterial; estos logros diagnósticos representaron un 6.1% ($n = 23$) del total de la población analizada (Figura 3).

DISCUSIÓN

Está ampliamente demostrado que la reducción de las concentraciones de colesterol con medidas dietarias, farmacológicas o ambas, disminuye el riesgo cardiovascular y genera un impacto importante en materia de prevención.⁶ Sin embargo, muchas personas con hiperlipidemias no se encuentran diagnosticadas, por lo tanto, no realizan un tratamiento adecuado.

Se denomina cribado en cascada invertida o ascendente cuando se inicia el estudio de los progenitores a partir de un niño con hipercolesterolemia, y esto puede facilitar el diagnóstico de una probable HF.^{5,10} Pero, a pesar de que diferentes guías recomiendan realizarlo, en la práctica clínica este recurso no es tenido en cuenta o es muy poco utilizado.^{5,15} El primer paso para revertir este escenario requiere implementar una estrategia protocolizada y sistemática para detectar familiares afectados o subtratados¹⁶ y difundir entre los profesionales de la salud los conocimientos que permitan identificar y diferenciar los dos tipos de hipercolesterolemias familiares.

En el año 2013, el Consenso de Expertos de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (EAS)¹⁷ recomendó pesquisar a los familiares de niños con valores de LDLc > 155 mg/dl a partir de los 5 años, pero posteriormente se consideró aplicarlo a los familiares de todo niño con LDLc > 130 mg/dl.⁵ En este trabajo, el criterio de selección fue menos exigente, ya que se consideró un valor de CT > 200 mg/dl en niños y adolescentes, para aumentar la efectividad del cribado.

A partir de la identificación de un niño con colesterol elevado, es posible intervenir, realizar acciones preventivas en los adultos jóvenes (padre o madre del caso índice), comenzar el tratamiento y efectuar un seguimiento adecuado para prevenir un futuro evento cardiovascular.¹⁸ Para implementar la detección en cascada y optimizar la identificación de familiares con LDLc elevado, es fundamental realizar un gráfico de representación o árbol genealógico, que facilita y clarifica la estrategia de detección.^{2,12,19} De esta forma, resulta una valiosa fuente de datos para implementar la prevención y estimar el riesgo del grupo familiar.²⁰

La forma más común de hipercolesterolemia primaria es la poligénica, que es el resultado de la interacción entre numerosos genes con factores ambientales, principalmente alimentación inadecuada y sedentarismo.⁴ Se calcula que la prevalencia mundial oscila entre 4% y 20%, con valores de CT > 200 mg/dl,²¹ aunque existe una amplia variabilidad entre las personas, incluso dentro de una misma familia. Los niveles también dependen de la asociación o no con otros factores de riesgo no lipídicos (hipertensión, tabaquismo, consumo de alcohol, obesidad o diabetes).²² Alrededor del 20% registra antecedentes de enfermedad coronaria prematura en alguno de sus familiares, y cerca del 7% presenta elevaciones importantes del LDLc,^{1,23} dado que en la HP también es frecuente la agregación familiar.

Ante la presencia de niveles de colesterol de 260 a 320 mg/dl con concentraciones de TG normales, debe sospecharse HF heterocigota y también es fundamental evaluar a la familia, además de considerar, cuando sea posible, el uso de pruebas genéticas.¹⁶ No obstante, no son necesarias para comenzar el tratamiento farmacológico, que es prioritario²⁴ y se define por el nivel de LDLc.²⁵

La confirmación genética tiene un alto costo y en algunos países no está disponible o solo puede realizarse en el marco de proyectos de investigación subvencionados. El diagnóstico de HF se basa en la asociación de cinco variables clínicas, conocidas como criterios de DUTCH (Clínica Holandesa de Lípidos) anteriormente mencionados.²

En nuestra experiencia, a la hora de analizar los antecedentes familiares a partir de un niño, la recolección de los valores lipídicos de los padres y abuelos no resultó una tarea fácil porque la mayoría de las veces desconocen sus valores, no poseen estudios actualizados o simplemente no los traen a la consulta. Si bien la tecnología facilita y permite el envío de estos por e-mail, se requiere de una minuciosa tarea de evaluación, además de la

carga de las variables en la base de datos. No obstante, a pesar de esas dificultades, la solicitud y el análisis de los estudios previos permitió la evaluación del tratamiento recibido y el cumplimiento de las metas terapéuticas.

Si bien en este estudio se analizó a los familiares de pacientes pediátricos con CT > 200 mg/dl, en nuestro entorno se recomienda utilizar la detección en cascada cuando el niño registra niveles > 230 mg/dl y realizar a los familiares de primer grado una nueva determinación donde se solicite un perfil lipídico completo que incluya la determinación de apolipoproteínas (A1 y B100), además de aprovechar la extracción para descartar causas secundarias de hipercolesterolemia.

En España, el estudio SAFEHEART permitió detectar un total de 1984 familiares nuevos con HF a partir de 768 casos índices. y los autores destacaron que, a pesar de ser un trastorno hereditario, el 25% de los familiares detectados desconocían ser portadores de la enfermedad y el 20% no recibía tratamiento.^{2,26} Entre los 66 pacientes que superaban los 3 puntos de corte establecidos para sospechar o diagnosticar HF, el 87% no alcanzaba las metas terapéuticas propuestas para disminuir el riesgo.

En el estudio Framingham se observó que, en hombres de entre 45 y 54 años, la cardiopatía isquémica fue 40% más elevada en quienes tuvieron niveles de CT entre 220 y 249 mg/dl, en comparación con quienes presentaron < 220 mg/dl.²⁷ Dado que el rango de edad de los padres analizados fue de 23 a 61 años, con un valor promedio de CT > 240 mg/dl, la posibilidad de presentar un evento coronario no sería despreciable.

Se calcula que alrededor del 20% de la población tiene concentraciones de CT > 250 mg/dl por tanto, es susceptible de intervención²⁷ y, a diferencia de otros factores de riesgo, la hipercolesterolemia es modificable, lo que permite prevenir, retardar o incluso revertir el proceso aterosclerótico, que reduce la expectativa de vida.^{1,26} Se considera que el estilo de vida es uno de los determinantes más importante del estado de salud y tiene mayor efecto sobre la prevención, lo que lleva a focalizar los esfuerzos en la responsabilidad individual sobre la enfermedad.

El núcleo familiar es un conglomerado que comparte elecciones y hábitos, en líneas generales, puede decirse que los niños que presentan hipercolesterolemia generalmente viven en un “entorno poco saludable” colmado de estímulos alimentarios que inciden negativamente sobre el colesterol.²⁸ Por otra parte, la industria es muy eficiente para promocionar el consumo de alimentos procesados. Ambos conceptos posicionan a la educación nutricional como la principal herramienta para modificar en forma positiva este entorno familiar. Resulta esencial promover la ingesta de alimentos saludables y fomentar la actividad física, para lo cual, es importante un trabajo comprometido e interdisciplinario del equipo de salud.

Tanto los pacientes con HF y HP requieren medidas higiénico-dietarias adecuadas y, en su gran mayoría, medicación farmacológica a largo plazo, con cumplimiento adecuado de las metas terapéuticas acorde con el nivel de riesgo, además de valorar, abordar y corregir la presencia de otros factores de riesgo.¹ La HF sin control acorta la vida entre 20 y 30 años, por lo tanto, cuanto más precoz sea la detección más beneficios aportará al enfermo y a su familia.²⁸ En nuestra experiencia hemos observado que la aplicación de una mirada ampliada a partir de niños con hipercolesterolemia, permitió que sus padres y abuelos focalizaran la atención en su propio cuidado.

Un tratamiento farmacológico prolongado con el objetivo de reducir el riesgo de una enfermedad en el mediano/largo plazo, ofrece beneficios a cualquier edad. La intervención debe ser efectiva, con riesgo mínimo y beneficio potencial; posteriormente deben programarse controles mínimos.²⁴

La valoración de los índices de riesgo aterogénico contribuye a calcular el riesgo cardiovascular, facilita el diagnóstico y ayuda a la prevención de complicaciones.²⁹ El índice CT/HDLc tiene una correlación significativa con la presencia de aterosclerosis subclínica.³⁰ Entre los pacientes analizados, este índice fue el que presentó mayor prevalencia de alteración (29%). Se considera que un valor > 4.5 deben tener un seguimiento y valoración periódica del riesgo.²⁹ Se observó que el índice LDLc/HDLc > 3 fue más prevalente en el grupo con HF, lo que sugiere la presencia de LDL pequeñas y densas con mayor capacidad aterogénica,

mientras que el índice TG/HDLc > 3 fue más prevalente entre los pacientes con HP, lo que permite inferir la presencia de insulinorresistencia.

En 2016, Robledo y col. observaron que el 64.7% de los niños con colesterol > 200 mg/dl tenían antecedentes familiares de padres o abuelos con hipercolesterolemia,²⁸ y propusieron que poner énfasis en estudiar la relación entre los niveles de colesterol de padres e hijos permite mejorar los criterios para la pesquisa. Concluyeron en un estudio posterior, que la hipercolesterolemia de los padres sería el mejor predictor de la hipercolesterolemia en los niños.²¹

En este trabajo se propone aplicar el mismo concepto, pero en sentido contrario, o sea que el colesterol alto de los niños obliga a revisar y chequear el colesterol de los padres, ya que pueden tener una elevación del riesgo cardiovascular no identificado. Pueden requerir medicación, haberla abandonado o estar recibiendo una dosis subterapéutica, ante lo cual resulta necesario modificar el abordaje, ampliar el diagnóstico y adecuar el enfoque de las intervenciones, incrementando la información nutricional, explicando con mayor detalle los riesgos futuros, o ambos.

Estas observaciones surgen de los registros obtenidos durante cinco años, donde se evidencia la tendencia a la agregación familiar de la hipercolesterolemia, ya sea por susceptibilidad genética o por compartir hábitos dietarios y factores ambientales. Entre las fortalezas del trabajo se puede destacar el elevado número de pacientes analizados, y que fue realizado en forma prospectiva durante un período relativamente prolongado. Entre las debilidades, cabe mencionar el sesgo en la recolección de datos, realizado exclusivamente en el ámbito privado, con pacientes de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y del conurbano bonaerense. No obstante, es importante destacar que con una simple práctica como la solicitud de análisis clínicos a los familiares, realizados con anterioridad, basado en el método de cascada invertida, fue posible identificar un alto número de pacientes adultos que no lograban alcanzar las metas terapéuticas, estaban submedicados, requerían medicación o la habían abandonado, poniendo en evidencia la falta de adhesión a los tratamientos indicados por sus médicos. Los resultados obtenidos plantean la necesidad de realizar un trabajo interdisciplinario y de intercambio, desde el pediatra al médico de cabecera o cardiólogo, con el objetivo de prevenir la cardiopatía isquémica. La aplicación de esta estrategia en la práctica cotidiana, resulta rentable, contribuye a detectar pacientes antes de desarrollar un proceso aterosclerótico significativo y planificar intervenciones que permitan reducir el LDLc y obtener mejores resultados clínicos.

CONCLUSIONES

- Ante la presencia de un niño o adolescente con hipercolesterolemia, incluir la diada “padres e hijos” contribuye a poner énfasis en la correlación entre la genética y el entorno nutricional.
 - El cribado en cascada inversa ha demostrado ser una herramienta eficaz para identificar a las personas con riesgo cardiovascular elevado, que debe ser tenido en cuenta e implementado por los pediatras como disparador del contacto profesional con el médico tratante del adulto.
 - Luego del tamizaje de los familiares de primer y segundo grado, las intervenciones deben focalizarse en la educación nutricional y en el trabajo interdisciplinario, que permitirán obtener una prevención más contundente y eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Matías-Pérez D, Pérez-Campos E, García-Montalvo I. Una visión genética de la hipercolesterolemia familiar. *Nutr Hosp* 32 (6):2421-26, 2015.
2. Corral P. Hipercolesterolemia familiar heterocigota. Revisión de las estrategias para su identificación y detección sistemática. *Insuf Card* 10 (3):126-131, 2015.

3. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 4 (4):214-225, 2007.
4. McNeal CJ, Underland L, Wilson DP, Blackett PR. Pediatric lipid screening. *Clin Lipidol* 8(4):425-436, 2013.
5. Marimón Blanch C, Feliu Rovira A, Rodríguez Borjabad C, Ibarretxe Gerediaga D, Porcar Cardona I, Masana Marín L y col. Hipercolesterolemia familiar: cribado, diagnóstico y tratamiento en la infancia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 7(1):38-47, 2016.
6. Mata P, Alonso R, González-Juanatey JR, Badimón L, Ruiz A, Muñoz MT, et al. Diagnóstico y tratamiento de la Hipercolesterolemia Familiar en España: Documento de Consenso. *Aten Primaria* 47(1):56-65, 2015.
7. Maldonado Saavedra O, Ramírez Sánchez I, García Sánchez J, Ceballos Reyes G, Méndez Bolaina E. Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas. *Rev Mex Cienc Farm* 43(2):7-22, 2015.
8. Furgione A, Sánchez D, Scott G, Luti Y, Arraiz N, Bermúdez V, Velasco M. Dislipidemias primarias como factor de riesgo para la enfermedad coronaria. *Rev Latinoam Hipertens* 4:18-25, 2009.
9. Mata N, Alonso R, Badimón L, Padró T, Fuentes F, Muñoz O, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis* 10(94), 2011.
10. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Childparent screening for familial hypercholesterolaemia: Screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ* 335:599, 2007.
11. Elikir G, Araujo M. Dislipidemias en niños y adolescentes. En: Villariño J, Lorenzatti A. *Lipidología: presente y futuro. Del metabolismo y la biología vascular, a la práctica clínica*. Buenos Aires: Ediciones Médicas del Sur 192-224, 2013.
12. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents. Report, Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary. *Pediatrics* 128:213, 2011.
13. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Schreier L, Corral P, Aimone D et al. Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Hipercolesterolemia Familiar. Elaborado por la Sociedad Argentina de Lípidos 1-51, 2014.
14. World Health Organization. Familial Hypercholesterolaemia (FH): Report of a second WHO consultation. Ginebra; 1999.
15. Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D y Masana L. Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: una realidad oculta. *Clin Investig Aterocler* 29(3):129-140, 2017.
16. Watts G, Gidding S, Wierzbicki A, Toth P, Alonso R, Brown W, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 171(3):309-325, 2014.
17. Nordestgaard B, Chapman M, Humphries S, Ginsberg H, Masana L, Descamps O, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 34(45):3478- 3490, 2014.
18. Araujo MB. Hipercolesterolemia Familiar. Enfoque desde la Pediatría. *Medicina Infantil* 26(3):287-295, 2019.
19. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, et al. Child- Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med* 375:1628-1637, 2016.
20. Stoll M, Dell' Oca N. Genética de la hipercolesterolemia familiar. *Rev Urug Cardiol* 34(3):239-259, 2019.
21. Robledo J, Siccardia L, Gallindob M y Bangdiwala S. Hipercolesterolemia en los padres e historia clínica familiar como predictores de hipercolesterolemia en los hijos. *Arch Argent Pediatr* 117(1):41-47, 2019.
22. Najam O, Ray KK. Familial Hypercholesterolemia: a Review of the Natural History, Diagnosis, and Management. *Cardiol Ther* 4(1):25-38, 2015.
23. Corredor Andrés B, Güemes M, Muñoz Calvo MT. Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: cribado, diagnóstico y tratamiento. *Pediatr Integral* 24(3):166-173, 2020.
24. Civeira F y Plana N. Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota en la infancia y la adolescencia: un problema no resuelto. *Rev Esp de Cardiol* 70(6):423-444, 2017.

25. de Ferranti SD. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: A clinical perspective., *J Clin Lipidol* 9(5):11-19, 2015.
26. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñiz O, Díaz-Díaz JL et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 35:2133-2144, 2017.
27. Gómez Nario O, Fernández-Britto Rodríguez J, Núñez Garcí M, Meneau Peña T, Ferrer Arocha M, Mígueles Nodarse R et al. Factores de riesgo aterogénico en una población de adultos mayores. *Rev Cubana Enfermer* 21(3):1-1, 2005.
28. Robledo J, Siccardi L. Relación entre factores genéticos y medioambientales y la hipercolesterolemia en niños. *Arch Argent Pediatr* 114(5):419-425, 2016.
29. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo L et al. Cocientes lipoproteicos: significado fisiológico y utilidad clínica de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 22(1):25- 32, 2010.
30. Acevedo M, Krämer V, Tagle R, Corbalán R, Arníz P, Berríos X, et al. Relación colesterol total a HDL y colesterol no HDL: los mejores indicadores lipídicos de aumento de grosor de la íntima media carotídea. *Rev Med Chile* 140(8):969-976, 2012.