

# Espectro y tratamiento de la hipertrigliceridemia de los niños en la práctica clínica

Cedric Manlhiot, BSc, Per Larsson, MD, Rebecca C. Gurofsky, BSc, Ryan W. Smith, BSc, MSc, Catherine Fillingham, MD, Nadia A. Clarizia, BSc, Nita Chahal, MN, CNS-NP, Joseph T. Clarke, MD, y Brian W. McCrindle, MD, MPH<sup>a</sup>

**OBJETIVOS:** Es probable que la prevalencia y la identificación de la hipertrigliceridemia en el joven aumenten en el futuro como consecuencia de la obesidad infantil y del aumento de la detección sistemática de dislipemias. Tratamos de revisar nuestra experiencia clínica con la hipertrigliceridemia, evaluar los factores asociados con el aumento de la concentración de triglicéridos y revisar las opciones terapéuticas para ofrecer una guía de tratamiento.

**MÉTODOS:** Se realizó la revisión clínica de los datos de los pacientes con  $\geq$  una concentración elevada de triglicéridos ( $> 4$  mmol/l [ $> 350$  mg/dl]) mientras estaban controlados en una consulta especializada en trastornos lipídicos.

**RESULTADOS:** La población de estudio constó de 76 pacientes con 761 visitas a la consulta. La hipertrigliceridemia fue secundaria a los factores del estilo de vida en 13 pacientes. El resto tuvo una hipertrigliceridemia primaria, 32 pacientes tuvieron hipertrigliceridemia familiar combinada e hipercolesterolemia (tipo II), 25 pacientes hipertrigliceridemia primaria (tipo IV), 4 pacientes deficiencia familiar de lipasa (tipo I) y 2 pacientes hiperlipoproteinemia fenotipo E2/E2 (tipo III). Los valores de triglicéridos fueron máximos en la hipertrigliceridemia de tipo I y III ( $> 10$  mmol/l [ $> 900$  mg/dl]), seguidos por el tipo IV y la hipertrigliceridemia relacionada con la adiposidad ( $> 4$  mmol/l [ $> 350$  mg/dl]) y finalmente la hipertrigliceridemia familiar combinada de tipo II e hipercolesterolemia ( $> 2$  mmol/l [ $> 180$  mg/dl]). Treinta y cuatro pacientes recibieron 37 ensayos de tratamiento farmacológico como parte del tratamiento de la concentración de triglicéridos (resinas de fijación de los ácidos biliares,  $n = 12$ ; fibratos,  $n = 19$ ; estatinas,  $n = 6$ ). Los valores de triglicéridos disminuyeron con el tiempo al utilizar fibra-

tos, aumentaron al utilizar resinas de fijación de los ácidos biliares y no cambiaron al utilizar estatinas.

**CONCLUSIONES:** Las modificaciones del estilo de vida siguen siendo la principal vía de tratamiento de la hipertrigliceridemia pediátrica. Proponemos un algoritmo para el tratamiento de esta heterogénea población para guiar a los médicos en sus decisiones terapéuticas.

Los valores elevados de los triglicéridos en los niños pueden ser hereditarios<sup>1,2</sup> o secundarios a otras alteraciones, especialmente la obesidad y la diabetes sacarina de tipo 2<sup>3-8</sup>. Los elevados valores de triglicéridos suelen estar asociados a unos valores elevados de colesterol, que desempeñan un papel conocido e importante en el desarrollo de la disfunción endotelial y, posteriormente, en la acelerada formación de las placas ateroscleróticas<sup>9-11</sup>. Además, varios estudios en adultos demostraron que la hipertrigliceridemia es un factor independiente de riesgo de arteriopatía coronaria<sup>12-16</sup>. La hipertrigliceridemia extrema también se asocia a un aumento del riesgo de pancreatitis aguda<sup>17-19</sup>.

El papel de la hiperlipemia en la patogénesis de la aterosclerosis está bien determinado<sup>9-11,20</sup>, y durante la vida fetal se pueden detectar alteraciones patogénicas<sup>21</sup>. La aparición de factores de riesgo cardiovascular en la infancia se ha relacionado con los resultados coronarios más adelantada la vida<sup>9</sup>, lo que indica que la detección temprana de las anomalías lipídicas y la intervención podría desempeñar un papel en la disminución de la prevalencia de enfermedades cardiovasculares del adulto<sup>22,23</sup>.

Aunque la hipertrigliceridemia en los adultos está bien caracterizada y tiene un tratamiento eficaz, pocos estudios han explorado la hipertrigliceridemia en los niños. Esta alteración tiende a ser infradiagnosticada en la población pediátrica, y la amplia gama de alteraciones subyacentes convierte a la población afectada en un grupo muy heterogéneo. Los factores clínicos que influyen sobre los valores de triglicéridos no están claramente definidos. Mediante la revisión de la experiencia clínica en una población pediátrica relativamente grande con diversas causas subyacentes, tratamos de delimitar los efectos de la obesidad, los hipolipemiantes y otros factores clínicos sobre los valores elevados de triglicéridos en los pacientes pediátricos.

Division of Cardiology, Labatt Family Heart Centre, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá.

El Sr. Manlhiot y el Dr. Larsson contribuyeron por igual en este trabajo.

Correspondencia: Brian W. McCrindle, MD, MPH, Hospital for Sick Children, University of Toronto, 555 University Ave, Toronto, Ontario, Canadá M5G 1X8.

Correo electrónico: brian.mccrindle@sickkids.ca

## MÉTODOS

### Población de estudio

Esta revisión clínica incluyó a todos los pacientes que acudieron a una consulta pediátrica especializada en trastornos lipídicos para el estudio y el tratamiento de una hiperlipemia a partir de 1974 (momento que se abrió la consulta de trastornos lipídicos en el Hospital for Sick Children); el primer paciente con hipertrigliceridemia se visitó en agosto de 1974 y se analizaron todos los datos tomados antes de julio de 2007. Los datos se tomaron de una base de datos informatizada mantenida de forma prospectiva. Se revisaron las características clínicas y la historia del tratamiento de los pacientes con valores de triglicéridos  $> 4$  mmol/l ( $> 350$  mg/dl) en  $\geq$  una visita a la consulta, con lo que se formó una población inicial de estudio de 81 pacientes. Se optó por este criterio para la identificación del paciente por ser probable que los pacientes con una medición  $> 4$  mmol/l ( $> 350$  mg/dl) tengan unos valores de triglicéridos constantemente elevados ( $> 1,5$  mmol/l [ $> 130$  mg/dl]). Cinco pacientes fueron excluidos de esta cohorte por ser diagnosticados de hipercolesterolemia familiar homocigótica. Por lo tanto, la población final de estudio constó de 76 pacientes, que realizaron 761 visitas a la consulta. El comité de Ética del Hospital for Sick Children aprobó este estudio. Se exoneró de la necesidad del consentimiento individual de los pacientes dada la naturaleza retrospectiva del estudio.

### Características clínicas

Se registraron las características del paciente y las mediciones seriadas de la talla, el peso y el perfil lipídico en ayunas. Los valores del IMC se calcularon a partir de las mediciones de peso y de talla, y se generaron los valores z del IMC según los valores normales para la edad y el sexo<sup>24</sup>. Todos los valores lipídicos se midieron en muestras de sangre venosa en ayunas. Los valores del colesterol lipoproteína de baja densidad (LDL) se calcularon según la ecuación descrita por Friedewald et al<sup>25</sup>, por lo que no se determinaron los valores en los valores de triglicéridos  $> 4$  mmol/l ( $> 350$  mg/dl); por lo tanto, no se incluyeron los valores en el análisis de los datos. También se registró la presencia de comorbilidades, como la diabetes sacarina, la tensión arterial elevada y el desequilibrio de la hormona tiroidea, así como las alteraciones posiblemente asociadas con la hipertrigliceridemia, como la pancreatitis, el dolor torácico y la erupción de xantomas. Dado el limitado número de pacientes, los fármacos se agruparon en 3 grandes categorías (resinas de fijación de los ácidos biliares, fibratos/benzofibratos y estatinas). No se intentó determinar los efectos individuales de los agentes o las dosificaciones específicas.

### Clasificación etiológica

Los pacientes se clasificaron según la causa más probable de su hipertrigliceridemia. Como algunos pacientes tuvieron, con gran probabilidad, una mezcla de causas familiares y secundarias, se utilizó el siguiente algoritmo para clasificar a los pacientes: 1) los pacientes con mal estilo de vida como causa principal de su hipertrigliceridemia, con obesidad concomitante, valores elevados de colesterol total ( $> 4,9$  mmol/l [ $> 190$  mg/dl]), valores elevados de triglicéridos ( $> 1,5$  mmol/l [ $> 130$  mg/dl]) y escasos o nulos antecedentes familiares de anomalías lipídicas fueron clasificados de hipertrigliceridemia relacionada con la adiposidad. 2) Los pacientes con valores elevados de colesterol total ( $> 4,9$  mmol/l [ $> 190$  mg/dl]), elevados valores de triglicéridos ( $> 1,5$  mmol/l [ $> 130$  mg/dl]) y antecedente familiar de anomalías lipídicas fueron clasificados como hipercolesterolemia familiar combinada de tipo II e hipertrigliceridemia. 3) Los pacientes con valores elevados de triglicéridos ( $> 1,5$  mmol/l [ $> 130$  mg/dl]) y valores normales de colesterol total ( $< 4,9$  mmol/l [ $< 190$  mg/dl]) y antecedentes familiares de anomalías lipídicas fueron clasificados como hipertrigliceridemia familiar de tipo IV. 4) Los pacientes con valores de triglicéridos sumamente elevados ( $> 10$  mmol/l [ $> 900$  mg/dl]) y valores muy bajos de colesterol lipoproteína de gran densidad (HDL) ( $< 0,5$  mmol/l [ $< 20$  mg/dl]) fueron clasificados como hipertrigliceridemia de

tipo I si tenían una deficiencia de lipasa confirmada, o de hipertrigliceridemia de tipo III si tenían un fenotipo confirmado E2/E2 de la hiperlipoproteinemia. Dado el pequeño número de pacientes de estas 2 últimas categorías y las similitudes clínicas entre los 2 fenotipos, la hipertrigliceridemia de tipo I y la de tipo III se analizaron conjuntamente como un solo grupo.

### Análisis de los datos

Los datos se presentan como frecuencias, medianas con valores máximos y mínimos o medias con desviaciones estándar, según sea adecuado. Se utilizaron los análisis de regresión lineal, con empleo de las estimaciones de máxima probabilidad y de ajuste por medidas reiteradas con una estructura de covarianza autorregresiva, para determinar las tendencias con el tiempo, los efectos de los medicamentos hipolipemiantes y los factores independientes asociados con los valores de triglicéridos. Se utilizaron las adecuadas transformaciones matemáticas para el intervalo desde el diagnóstico. Todos los análisis de regresión estuvieron ajustados a la edad del paciente y al año natural en el momento de la medición, para tener en cuenta las variaciones naturales del desarrollo y los posibles cambios de las técnicas para medir los valores de los triglicéridos. Todos los factores significativos en el análisis univariado fueron incluidos en los modelos multivariados ( $p < 0,05$ ). Las variables con distribuciones sesgadas fueron transformadas mediante el empleo de funciones logarítmicas o exponenciales, según fuera necesario. Todos los análisis se realizaron con el paquete informático estadístico SAS 9.1 (SAS Institute, Inc, Cary, NC).

## RESULTADOS

La población de estudio constó de 76 pacientes (41 varones, 54%). Trece pacientes (17%) fueron calificados de padecer una hipertrigliceridemia relacionada con la adiposidad, 32 (43%) de hipercolesterolemia familiar combinada de tipo II e hipertrigliceridemia, 25 (33%) de hipertrigliceridemia familiar de tipo IV, 2 (2%) de hiperlipoproteinemia de tipo III fenotipo E2/E2 y 4 (5%) de deficiencia familiar de lipasa de tipo I. La diabetes de tipo I afectó concomitantemente a 3 pacientes (4%), 5 pacientes (7%) tuvieron la tensión arterial elevada y 4 pacientes (5%) un desequilibrio de la hormona tiroidea. La tabla 1 detalla las características del paciente según el grupo etiológico.

Los pacientes se presentaron a una mediana de 11,3 años de edad (límites: nacimiento a 18 años). Los pacientes fueron identificados de muchas maneras, muy a menudo porque un familiar próximo había padecido un problema cardíaco prematuro, porque sus hermanos tenían valores elevados de triglicéridos o por la obtención de resultados anormales en un análisis de rutina. La mayoría de los pacientes era asintomática (excepto los afectados por hipertrigliceridemia de tipo I/III) y pocos fueron identificados sin el antecedente familiar de un trastorno lipídico o de problemas cardíacos prematuros. Hasta hace poco no existía un proceso formal de traslado a la consulta de trastornos lipídicos, porque pocos pacientes eran sometidos a estudio sistemático en las consultas clínicas. En la actualidad, los niños con anomalías lipídicas observadas en las valoraciones rutinarias del estado de salud por los pediatras o en la investigación de otros problemas de salud en consultas de subespecialidad se trasladan cada vez con mayor frecuencia a la consulta, incluyendo a algunos pacientes con una causa secundaria identificable (como el consumo de un medicamento) o un trastorno metabólico.

Los pacientes con hipertrigliceridemia primaria (de cualquier tipo) fueron controlados durante una mediana de 3,5 años (máximo: 20 años). Por lo general, los pa-

TABLA 1. Características generales de los pacientes según el grupo etiológico

	Hipertrigliceridemia relacionada con la adiposidad (N = 13)	Hipertrigliceridemia primaria de tipo II (N = 32)	Hipertrigliceridemia primaria de tipo IV (N = 25)	Hipertrigliceridemia primaria de tipo I/III (N = 6)
Varón, n/N (%)	9/13 (69)	17/32 (51)	12/25 (48)	3/6 (50)
Traslado				
Valor de triglicéridos (mmol/l), mediana (límites)	4,0 (2,3-6,7)	2,4 (0,5-15,2)	4,7 (1,3-14,7)	32,2 (11,4-69,4)
Valor de colesterol total (mmol/l), mediana (límites)	5,8 (5,0-9,3)	6,9 (4,5-11,4)	5,2 (3,4-7,8)	6,5 (4,1-20,5)
Valor de colesterol HDL (mmol/l), mediana (límites)	0,9 (0,7-1,6)	0,9 (0,2-1,3)	0,8 (0,2-1,8)	
Valor de colesterol no HDL (mmol/l), mediana (límites)	4,8 (3,9-7,0)	6,0 (3,3-10,4)	4,2 (2,7-6,7)	
Primera visita				
Edad (años), mediana (límites)	14,5 (8,0-17,7)	9,8 (2,4-17,2)	11,7 (2,3-16,8)	4,8 (0,1-12,3)
Valor de triglicéridos (mmol/l), mediana (límites)	5,4 (2,0-9,2)	1,9 (0,6-11,3)	5,1 (2,2-12,5)	27,9 (16,2-69,4)
Valor de colesterol total (mmol/l), mediana (límites)	6,0 (3,8-9,4)	7,0 (5,1-11,7)	4,5 (2,9-7,1)	5,9 (3,6-20,5)
Valor de colesterol HDL (mmol/l), mediana (límites)	0,7 (0,6-1,5)	0,9 (0,2-1,7)	0,7 (0,4-1,3)	0,3 (0,1-0,4)
Valor de colesterol no HDL (mmol/l), mediana (límites)	5,0 (3,3-6,5)	6,3 (4,3-10,8)	3,8 (2,3-6,4)	4,7 (3,5-20,3)
Tensión arterial sistólica (mmHg), mediana (límites)	110 (100-150)	105 (80-148)	116 (80-144)	104 (95-120)
Tensión arterial diastólica (mmHg), mediana (límites)	70 (50-80)	62 (50-96)	64 (50-85)	59 (55-72)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), mediana (límites)	33 (23-37)	21 (15-28)	23 (16-40)	15 (13-24)
Valor $\chi$ del IMC, mediana (límites)	2,3 (0,6-2,7)	1,1 (-1,0-2,3)	1,5 (-0,1-2,7)	-0,5 (-2,3-1,8)
Valor máximo de triglicéridos (mmol/l), mediana (límites)	5,6 (4,1-9,2)	4,6 (3,7-18,2)	7,6 (4,1-18,4)	43,7 (17,8-69,4)
Diabetes sacarina de tipo I, n/N	1/13	1/32	1/25	0/6
Tensión arterial elevada, n/N	2/13	2/32	1/25	0/6
Desequilibrio de la hormona tiroidea, n/N	2/13	1/32	1/25	0/6
Pancreatitis, n/N	0/13	0/32	0/25	2/6
Dolor torácico, n/N	0/13	0/32	1/25	1/6
Xantomas, n/N	0/13	0/32	0/25	2/6
Medicamentos hipolipemiantes en la primera visita, n/N	1/13	0/32	5/25	5/6
Medicamentos hipolipemiantes durante el período de seguimiento, n/N	2/13	15/32	12/25	5/6
Tiempo entre la primera visita y el inicio de los medicamentos (años), mediana (límites)	-	2,3 (0,5-11,9)	0,4 (0,0-2,9)	
Edad al inicio de los medicamentos (años), mediana (límites)	-	13,9 (5,1-20,3)	12,6 (9,9-17,3)	6,0 (0,0-12,3)
Sólo consulta (%), n/N	7/13 (54)	2/32 (6)	0/25 (0)	0/6 (0)
Duración del seguimiento (años), mediana (límites)	0,1 (0,0-5,2)	6,3 (0,0-19,9)	3,0 (0,4-12,9)	3,8 (0,7-14,4)

HDL: colesterol lipoproteína de gran densidad; IMC: índice de masa corporal.

Factores de conversión: 1 mmol/l = 38,6 mg/dl para los valores de colesterol HDL, LDL, total y no HDL; 1 mmol/l = 88,6 mg/dl para los valores de triglicéridos.

cientos con hipertrigliceridemia relacionada con la adiposidad fueron devueltos a los profesionales de atención primaria o a consultas especializadas en obesidad pediátrica tras la consulta inicial (7 de 13 pacientes [54%]), según el protocolo actual; no se dispone de los datos del resultado a largo plazo de estos pacientes. Los pacientes incluidos fueron visitados en la consulta de trastorno lipídico en 761 ocasiones (máximo 57 visitas). Los pacientes con hipertrigliceridemia relacionada con la adiposidad fueron visitados con una mediana de 2 consultas, los pacientes con hipertrigliceridemia de tipo IV con una mediana de 6 consultas, los pacientes con hipertrigliceridemia de tipo II con una mediana de 8 visitas y los pacientes con hipertrigliceridemia de tipo I o III con una mediana de 11 visitas.

La mediana del valor de triglicéridos al diagnóstico de todos los pacientes fue de 4,6 mmol/l (410 mg/dl [límites: 0,2-69,4 mmol/l (18-6.150 mg/dl)]), y 11 pacientes (todos con hipertrigliceridemia de tipo II) tuvieron valores iniciales < 1,5 mmol/l (< 130 mg/dl). La mediana del valor de colesterol no HDL fue de 4,9 mmol/l (190 mg/dl [límites: 2,3-20,3 mmol/l (89-784 mg/dl)]). La figura 1 muestra las tendencias de los valores de triglicéridos con el tiempo en cada grupo etiológico (sólo casos primarios). No es sorprendente que los pacientes con hipertrigliceridemia de tipo I/III mostrasen los máximos valores de triglicéridos, aunque experimentasen la máxima disminución con el tiempo ( $p < 0,0001$ ), muy probablemente como consecuencia de un tratamiento farmacológico temprano. Sin embargo, seguían teniendo unos valores muy elevados 3 años después del diagnóstico. Los pacientes con hipertrigliceridemia de tipo IV tuvieron

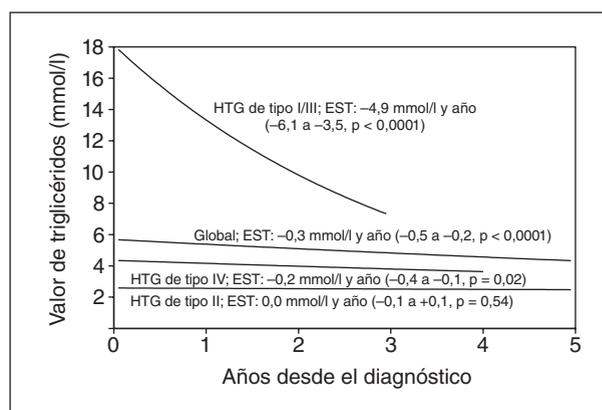


Fig. 1. Estimaciones de los cambios de los valores de triglicéridos con el tiempo según el grupo etiológico. No se muestra la hipertrigliceridemia relacionada con la adiposidad por los escasos datos del seguimiento longitudinal. Los modelos de regresión se ajustaron a las mediciones repetidas en cada paciente, y los valores del intervalo desde el diagnóstico se sometieron a una transformación logarítmica. EST: estimación; HTG: hipertrigliceridemia.

los siguientes valores elevados de triglicéridos y también mostraron una disminución de los valores de triglicéridos con el tiempo ( $p = 0,02$ ). Finalmente, los pacientes con hipertrigliceridemia de tipo II mostraron los menores valores de los 3 grupos primarios, y sus valores fueron estables con el tiempo ( $p = 0,54$ ). No se modelaron las tendencias del valor de triglicéridos con el tiempo en

el grupo de hipertrigliceridemia relacionada con la adiposidad, porque los pacientes no estuvieron controlados, en su mayoría, durante un período suficiente de tiempo para que el modelo de regresión tuviera sentido. Sin embargo, según los valores iniciales de triglicéridos, los pacientes con hipertrigliceridemia relacionada con la adiposidad mostraron valores similares a los de los pacientes con hipertrigliceridemia primaria de tipo IV.

Los factores independientes asociados con los mayores valores de triglicéridos en estos pacientes (tras controlar respecto a la edad del paciente, el año natural de la medición y el grupo etiológico) fueron el menor intervalo desde el diagnóstico ( $-0,32 \pm 0,08$  mmol/l y año;  $p < 0,0001$ ), el mayor valor inicial de triglicéridos ( $0,15 \pm 0,04$  mmol/l por aumento de 1 mmol/l al diagnóstico;  $p < 0,001$ ), el menor valor de colesterol HDL ( $-1,96 \pm 0,77$  mmol/l por aumento de 1 mmol/l;  $p = 0,01$ ) y el mayor valor de colesterol no HDL ( $0,76 \pm 0,36$  mmol/l por aumento de 1 mmol/l;  $p = 0,05$ ). Los mayores valores  $\chi$  del IMC se asociaron con mayores valores de triglicéridos en los pacientes con hipertrigliceridemia relacionada con la adiposidad ( $0,61 \pm 0,23$  mmol/l por aumento de un valor  $\chi$  del IMC;  $p = 0,008$ ). Al contrario que los pacientes con hipertrigliceridemia relacionada con la adiposidad, los pacientes con hipertrigliceridemia primaria (de cualquier tipo) no experimentaron un aumento de los valores de triglicéridos con las mayores puntuaciones  $\chi$  del IMC ( $0,01 \pm 0,01$  mmol/l por aumento de un valor  $\chi$  del IMC;  $p = 0,29$ ).

Se prescribieron medicamentos hipolipemiantes a 11 (14%) pacientes (uno con hipertrigliceridemia relacionada con la adiposidad, 5 con hipertrigliceridemia de tipo IV y 5 con hipertrigliceridemia de tipo I/III) en la visita inicial a la consulta (mediana del valor de triglicéridos al diagnóstico: 9,2 mmol/l [815 mg/dl] [límites: 4,3-69,4 mmol/l (381-6.149 mg/dl)]). Durante sus períodos completos de seguimiento, 34 (45%) pacientes recibieron medicamentos hipolipemiantes. Sólo 3 pacientes recibieron en alguna ocasión > uno de los 3 tipos de medicamentos durante sus períodos de seguimiento. Todos los pacientes con hipertrigliceridemia de tipo II tuvieron valores elevados de colesterol no HDL y valores de colesterol LDL presumiblemente elevados y fueron tratados conforme a ellos. Se prescribieron resinas de fijación de los ácidos biliares a 12 pacientes, todos con hipertrigliceridemia de tipo II. Los pacientes iniciaron el tratamiento con resinas de fijación de los ácidos biliares a una mediana de 11,6 años de edad (límites: 5,1-20,3 años), con una mediana del valor de triglicéridos de 1,7 mmol/l (151 mg/dl [límites: 0,7-4,3 mmol/l (62-382 mg/dl)]) y recibieron el medicamento durante una mediana de 3,3 años (límites: 0,3-7,2 años). Se prescribieron fibratos a 19 pacientes, incluyendo a 2 con hipertrigliceridemia relacionada con la adiposidad, 3 con hipertrigliceridemia de tipo I, 5 con hipertrigliceridemia de tipo II y 9 con hipertrigliceridemia de tipo IV. Los pacientes iniciaron el tratamiento con fibratos a una mediana de 13,0 años de edad (límites: 6,1-20,1 años), con una mediana del valor de triglicéridos de 8,3 mmol/l (738 mg/dl [límites: 4,0-34,1 mmol/l (356-3.031 mg/dl)]) y recibieron el medicamento durante una mediana de 2,3 años (0,9-6,6 años). Se prescribieron estatinas a 6 pacientes, todos con hipertrigliceridemia de tipo II. Los pacientes comenzaron el tratamiento con estatinas a una mediana de 15,5 años de

edad (límites: 14,6-21,3 años), con una mediana del valor de triglicéridos de 2,2 mmol/l (196 mg/dl [límites: 1,4-2,8 mmol/l (124-249 mg/dl)]) y recibieron el medicamento durante una mediana de 2,1 años (límites: 1,6-5,2 años). La figura 2 muestra los valores lipídicos al inicio del tratamiento farmacológico, en la evaluación a los 6 meses de seguimiento y a la retirada del medicamento o en la última visita de cada tipo de medicamento hipolipemiente. En los modelos de regresión, los valores de triglicéridos aumentaron en una media de 0,08 mmol/l y año (intervalo de confianza del 95%: 0,03-0,14 mmol/l y año;  $p = 0,002$ ) con las resinas de fijación de ácidos biliares. El empleo de fibratos se asoció con una disminución media de 0,83 mmol/l y año (intervalo de confianza del 95%: 0,29-1,34 mmol/l y año;  $p < 0,0001$ ), con estabilización de los valores de triglicéridos a ~2 o 3 mmol/l, y el empleo de estatinas no modificó significativamente los valores de triglicéridos ( $p = 0,39$ ). Dado lo pequeño de la muestra, no se pudieron ajustar los modelos de regresión a las posibles covariantes con excepción de la duración del tratamiento y las medidas reiteradas; además, se intentaron explorar las interacciones entre los tratamientos.

En los últimos años, el empleo de suplementos con ácidos grasos  $\omega$ -3 para disminuir los valores de triglicéridos en esta población ha sido de gran interés por el escaso coste y la ausencia de efectos adversos. Nuestra experiencia con el empleo de ácidos grasos  $\omega$ -3 para disminuir los valores de triglicéridos (400 mg, 4 veces al día) se limita a 2 pacientes con hipertrigliceridemia de tipo III, que experimentaron importantes disminuciones de los valores de triglicéridos durante el tratamiento (de 69,4 a 7,8 mmol/l [6.170 a 693 mg/dl] y de 17,0 a 7,2 mmol/l [1.511 a 640 mg/dl]).

## ANÁLISIS

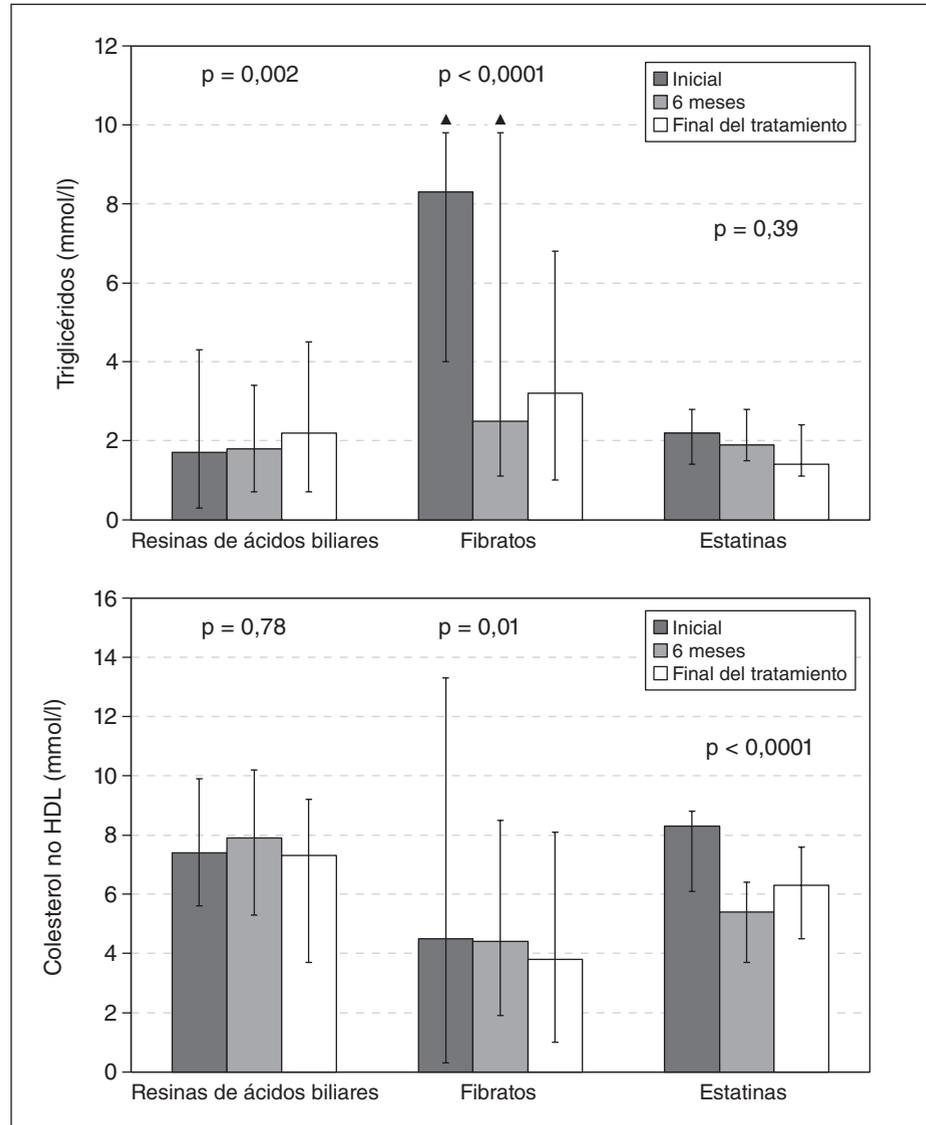
### Ámbito del problema

La hipertrigliceridemia en la infancia es un trastorno raro, y la población identificada es muy heterogénea. Por consiguiente, es difícil realizar ensayos clínicos para obtener pruebas claras sobre el tratamiento óptimo de estos pacientes. Con la creciente prevalencia de obesidad infantil y el aumento del estudio sistemático de las anomalías lipídicas en los niños, es probable que el tamaño de la población de pacientes identificada aumente en el futuro. Las consultas especializadas en lípidos, e incluso los médicos generales, se enfrentarán a más casos de hipertrigliceridemia infantil. Como el tratamiento de las dislipemias en los niños no estaría basado, en condiciones ideales, en pautas para adultos, se debe desarrollar un abordaje específico para los pacientes pediátricos. Antes de realizar ensayos clínicos con la potencia adecuada es necesario revisar sistemáticamente los datos de la experiencia clínica para ayudar a tomar decisiones terapéuticas informadas.

### Hipertrigliceridemia como factor de riesgo de arteriopatía coronaria

Varios estudios demostraron que la hipertrigliceridemia es un factor independiente de riesgo de arteriopatía coronaria<sup>12,14,16,26,27</sup>. Hopkins et al<sup>16</sup> informaron de un aumento de 11,4 veces en el riesgo de arteriopatía coronaria en los pacientes con valores de triglicéridos de 5,6 a

Fig. 2. Mediana de los valores de triglicéridos (arriba) y colesterol no HDL (abajo) al inicio del tratamiento, a los 6 meses y al final del tratamiento o en la última visita de seguimiento del paciente en los pacientes tratados con resinas de fijación de los ácidos biliares (12 pacientes, todos con hipertrigliceridemia de tipo II), fibratos (19 pacientes, 2 con hipertrigliceridemia relacionada con la adiposidad, 3 con hipertrigliceridemia de tipo I, 5 con hipertrigliceridemia de tipo II y 9 con hipertrigliceridemia de tipo IV). Sólo 3 pacientes recibieron 2 tipos de medicamentos en distintos momentos del período de seguimiento (2 pacientes recibieron resinas de fijación de los ácidos biliares y fibratos y un paciente recibió resinas de fijación de los ácidos biliares y estatinas). Las barras representan los valores de la mediana, y las barras de error los valores mínimo y máximo. Los valores de p representan la significación estadística de los cambios de los valores de lípidos con el tiempo durante el tratamiento farmacológico. HDL: colesterol lipoproteína de gran densidad.



9,0 mmol/l (498-800 mg/dl). Satoh et al<sup>27</sup> encontraron un aumento de 3,1 veces en la arteriopatía coronaria con unos valores de triglicéridos > 0,9 mmol/l (> 80 mg/dl), confirmando que el valor de triglicéridos es un importante factor de riesgo incluso con aumentos menores. Aunque se ha dudado de la fiabilidad de los valores de triglicéridos como heraldo de la arteriopatía coronaria<sup>28</sup>, los metaanálisis demostraron una relación entre los valores elevados de triglicéridos y la enfermedad cardiovascular, independiente de los valores de colesterol HDL<sup>15</sup>. Estos hallazgos indican claramente que la hipertrigliceridemia debe ser tratada eficazmente, incluso en ausencia de unos valores elevados de colesterol total.

**Valores de triglicéridos según el grupo etiológico y el tratamiento**

La clasificación de la hipertrigliceridemia pediátrica en grupos etiológicos constituye un desafío, principal-

mente porque la hipertrigliceridemia puede ser plurifactorial, y factores tanto genéticos como relacionados con el estilo de vida contribuyen al aumento de los valores de triglicéridos. Aun siendo imperfecta, la clasificación utilizada en este estudio permite una mejor comprensión de la distribución fenotípica de las dislipemias en esta población. Sin embargo, no está claro que las recomendaciones terapéuticas puedan basarse en el perfil lipídico real y en los contribuyentes tratables al aumento del valor de triglicéridos en lugar de en la clasificación etiológica.

La hipertrigliceridemia relacionada con la adiposidad se asocia con unos valores de triglicéridos tan elevados como los encontrados en los pacientes con hipertrigliceridemia primaria (excepto la hipertrigliceridemia de tipo I/III), que sugiere que el estilo de vida y la nutrición pueden ser contribuyentes importantes a los valores de triglicéridos. El tratamiento de estos pacientes debe centrarse en las intervenciones sobre el estilo de vida y el

manejo del peso antes de cualquier tratamiento farmacológico. La obesidad y el exceso de peso se están convirtiendo en importantes causas secundarias de hipertrigliceridemia, lo que se ha relacionado con diversos marcadores de la obesidad, incluyendo el aumento del perímetro abdominal<sup>29,30</sup>, y se asoció con resistencia a la insulina en una cohorte de niños obesos<sup>31</sup>. No es sorprendente que encontrásemos un aumento de los valores  $\chi$  del IMC asociado con el aumento de los valores de triglicéridos en los pacientes con hipertrigliceridemia relacionada con la adiposidad. Los informes han indicado que hasta del 10% al 20% de los niños obesos tienen unos valores elevados de triglicéridos<sup>3,4,6,7</sup>. Como la prevalencia del sobrepeso en los niños sigue aumentando en los países occidentales, es probable que aumente el ámbito de las dislipemias en esta población.

Los pacientes con hipertrigliceridemia combinada familiar de tipo II e hipercolesterolemia muestran valores elevados de triglicéridos, aunque mucho menores que en otros grupos. En estos pacientes, las principales preocupaciones son el aumento de los valores del colesterol total y del colesterol LDL. Por lo tanto, el tratamiento debe centrarse en la disminución del valor de colesterol, y los valores de los triglicéridos constituyen un objetivo secundario. Históricamente, estos pacientes han sido tratados con resinas de fijación de ácidos biliares, que han sido sustituidas por las estatinas, unos fármacos que pretenden la disminución de los valores de colesterol LDL. Aunque las resinas de fijación de los ácidos biliares aumentan los valores de triglicéridos, se ha observado que las estatinas los hacen disminuir muy poco. Por lo tanto, las estatinas son ahora el tratamiento de elección de los pacientes con hipertrigliceridemia combinada familiar de tipo II e hipercolesterolemia.

La hipertrigliceridemia de tipo IV se caracteriza por un aumento de los valores de triglicéridos y unos valores de colesterol normales o casi normales. Los pacientes de este grupo fueron tratados habitualmente con medicamentos dirigidos únicamente a los valores de los triglicéridos. Los fibratos constituyeron una opción útil, que se asoció con importantes disminuciones de los valores de triglicéridos en nuestra cohorte.

El tratamiento de los pacientes con hipertrigliceridemia de tipo I o de tipo III es muy difícil, y se ajustó a la alteración específica de cada paciente (valores de colesterol e historia de pancreatitis). El éxito del empleo de suplementos de ácidos grasos  $\omega$ -3 en 2 pacientes es interesante y debe explorarse más detenidamente.

### Recomendaciones para el tratamiento de la hipertrigliceridemia pediátrica

Las pautas actuales para el cuidado de los niños con trastornos lipídicos defienden claramente los cambios de estilo de vida como primera medida terapéutica, incluyendo una dieta con disminución de la ingestión de grasa saturada, colesterol, ácidos grasos de cadena larga, azúcar refinado, sacarosa, ingestión limitada de alcohol y aumento de la ingestión de grasa poliinsaturada, hidratos de carbono complejos y proteínas solubles, junto con un aumento de la actividad física. Los cambios del estilo de vida deben tener prioridad sobre el tratamiento farmacológico de cualquier tipo de dislipemia, excepto en las formas más intensas<sup>32</sup>. Si los adecuados cambios del

estilo de vida no consiguen disminuir lo suficiente los valores de triglicéridos se debe considerar el tratamiento farmacológico. Dada la escasez de datos sobre la seguridad y la eficacia de los medicamentos hipolipemiantes en los niños y los adolescentes, se podría consultar a los especialistas en trastornos lipídicos pediátricos antes de iniciar la administración de medicamentos.

Como en la actualidad carecemos de datos en los pacientes pediátricos, se puede considerar la extrapolación de las actuales recomendaciones para el tratamiento de la hipertrigliceridemia en los adultos<sup>2</sup>. En la población adulta está indicado el empleo de ácidos grasos  $\omega$ -3 y de triglicéridos de cadena media, junto con medicamentos hipocolesterolemiantes en los pacientes con valores de triglicéridos entre 2 y 5 mmol/l (180 y 450 mg/dl). Se debe considerar la administración de fibratos cuando los valores de triglicéridos son  $> 5$  mmol/l<sup>2</sup> ( $> 450$  mg/dl). Jonkers et al<sup>33</sup> encontraron que los ácidos grasos  $\omega$ -3 son tan eficaces como el bezafibrato para disminuir los valores de triglicéridos, y Balk et al<sup>34</sup> también informaron que los ácidos grasos  $\omega$ -3 fueron un tratamiento eficaz de la hipertrigliceridemia. Los fibratos han sido el agente farmacológico primario en la hipertrigliceridemia primaria<sup>20,32,35</sup>. Wheeler et al<sup>36</sup> demostraron la eficacia y la seguridad de este tipo de fármaco en un estudio limitado, pero los estudios posteriores indicaron que estos fármacos a menudo no consiguen disminuir los valores de triglicéridos hasta los límites deseados<sup>37</sup>. Isaacsohn et al<sup>38</sup> demostraron que las estatinas son beneficiosas, por lo que se suelen recomendar como tratamiento ayudante. Las resinas de fijación de los ácidos biliares no están indicadas en el tratamiento de la hipertrigliceridemia porque aumentan los valores de los triglicéridos y tienen un sabor poco agradable, que se asocia con la falta de cumplimiento en los niños y los adolescentes<sup>39-42</sup>.

Según nuestra experiencia, el tratamiento de los pacientes pediátricos con hipertrigliceridemia podría seguir un patrón similar (fig. 3). Sin embargo, a menudo se recomienda a los adolescentes un tratamiento menos intensivo que el de los adultos<sup>32</sup>. Por lo tanto, los actuales modelos de tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia pediátrica podrían seguir un abordaje creciente. Una vez tomada la decisión de iniciar el tratamiento farmacológico, los médicos pueden considerar el empleo de ácidos grasos  $\omega$ -3 o de triglicéridos de cadena media, junto con medicamentos que disminuyan el colesterol LDL si está indicado. Si esta combinación no aminora los valores de triglicéridos hasta los límites deseados, se debe considerar el empleo de fibratos.

Nuestro estudio debe considerarse a la luz de ciertas limitaciones. La población de estudio fue limitada (aunque grande para este trastorno en concreto) y abarcó un período prolongado, en el que cambiaron los tratamientos disponibles para estos niños. Además, dada la falta de un protocolo constante de traslado hasta hace poco, nuestra población se limitó a los casos identificados y trasladados. Dado el pequeño tamaño de la muestra y las diferencias en los grupos etiológicos, es difícil extraer respuestas definitivas acerca del tratamiento. Esta revisión de nuestra experiencia clínica no intentó ofrecer respuestas exactas sino resumir la amplia experiencia con este raro trastorno, ofreciendo cierta guía para el tratamiento de estos casos y para la futura investigación.

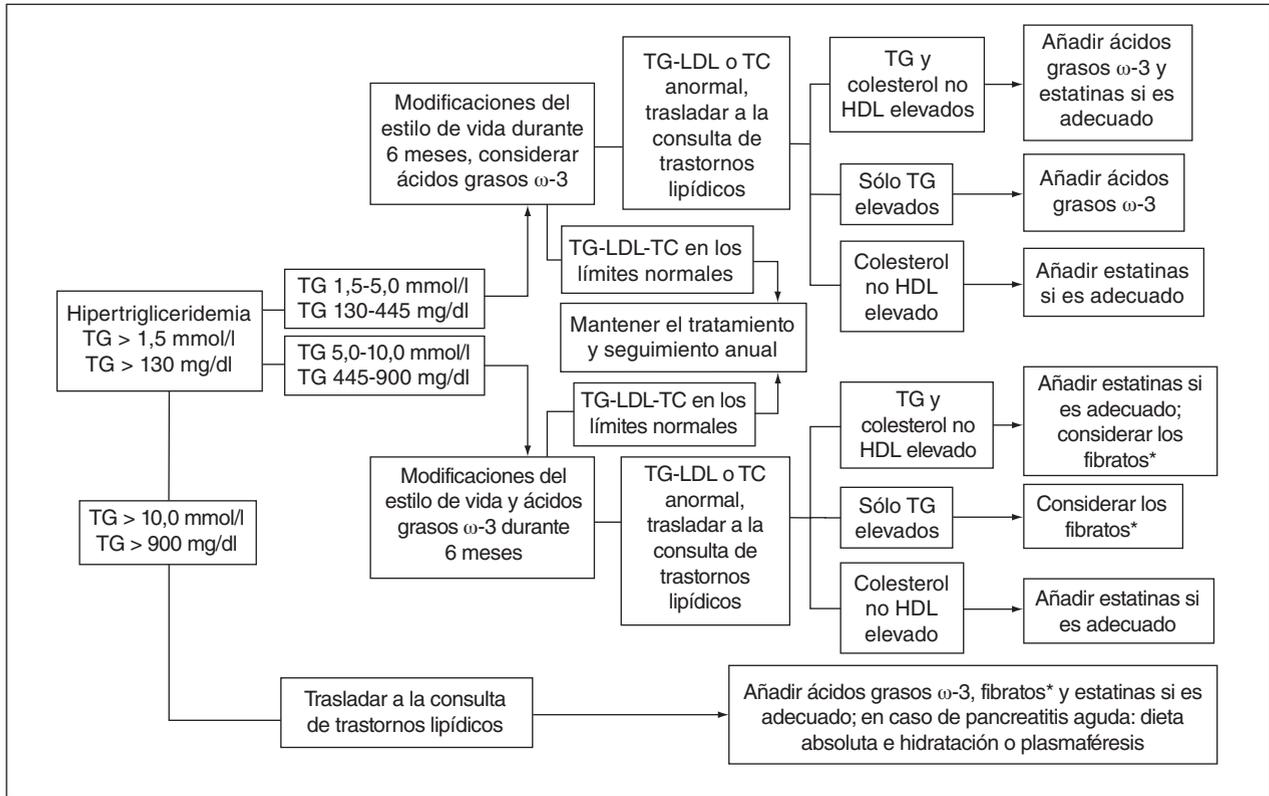


Fig. 3. Algoritmo propuesto para el cuidado de los niños evaluados y tratados de hipertrigliceridemia. HDL: colesterol lipoproteína de gran densidad; LDL: colesterol lipoproteína de baja densidad; TC: colesterol total; TG: triglicéridos. \*Controlar la creatinina del paciente mientras reciba fibrato.

## CONCLUSIONES

Esta revisión de los cursos clínicos de los niños con hipertrigliceridemia controlados en una consulta especializada en trastornos lipídicos subraya la importancia de los cambios del estilo de vida en los pacientes con valores anormalmente elevados de triglicéridos. Los pacientes con hipertrigliceridemia secundaria a factores del estilo de vida se benefician más de la disminución intensiva de peso y de los adecuados cambios dietéticos. Sin embargo, se deben considerar las opciones farmacológicas en los pacientes que no alcancen los oportunos cambios de los valores de triglicéridos. Cuando aumente la prevalencia de obesidad y de sobrepeso, los médicos se enfrentarán cada vez más a menudo a este problema. Como las recomendaciones para los adultos podrían no aplicarse directamente a los niños y los adolescentes, este estudio ofrece cierta base para dirigir el tratamiento mientras no se realicen ensayos clínicos con la potencia adecuada.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado en parte por la CIBC World Markets Children's Miracle Foundation.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Merkel M, Eckel RH, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. *J Lipid Res.* 2002;43(12):1997-2006.

2. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ.* 2007;176(8):1113-20.
3. Boyd GS, Koenigsberg J, Falkner B, Gidding S, Hassink S. Effect of obesity and high blood pressure on plasma lipid levels in children and adolescents. *Pediatrics.* 2005;116(2):442-6.
4. Garce's C, Gutierrez-Guisado J, Benavente M, et al. Obesity in Spanish schoolchildren: relationship with lipid profile and insulin resistance. *Obes Res.* 2005;13(6):959-63.
5. Jacobs MJ, Kleisli T, Pio JR, et al. Prevalence and control of dyslipidemia among persons with diabetes in the United States. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;70(3):263-9.
6. Lai SW, Ng KC, Lin HF, Chen HL. Association between obesity and hyperlipidemia among children. *Yale J Biol Med.* 2001;74(4):205-10.
7. Reinehr T, Andler W, Denzer C, Siegfried W, Mayer H, Wabitsch M. Cardiovascular risk factors in overweight German children and adolescents: relation to gender, age and degree of overweight. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15(3):181-7.
8. Sherry N, Hassoun A, Oberfield SE, et al. Clinical and metabolic characteristics of an obese, Dominican, pediatric population. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(11):1063-71.
9. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP III, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998;338(23):1650-6.
10. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-5.

11. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, et al. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(8):984-91.
12. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM): results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J.* 1998;19(suppl A):A2-11.
13. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1220-5.
14. Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol.* 2000;86(9):943-9.
15. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996;3(2):213-9.
16. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, Brinton EA. Plasma triglycerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(7):1003-12.
17. Athyros VG, Giouleme OI, Nikolaidis NL, et al. Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34(4):472-5.
18. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1990;19(4):783-91.
19. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(1):54-62.
20. McCrindle BW. Screening and management of hyperlipidemia in children. *Pediatr Ann.* 2000;29(8):500-8.
21. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1997;100(11):2680-90.
22. Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics.* 2006;118(4):1683-91.
23. Reinehr T, De Sousa G, Toschke AM, Andler W. Long-term follow-up of cardiovascular disease risk factors in children after an obesity intervention. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(3):490-6.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Growth charts for the United States: Methods and development. Hyattsville, MD: Department of Health and Human Services; 2000. Report 246.
25. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
26. Austin MA, McKnight B, Edwards KL, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: a 20-year prospective study. *Circulation.* 2000;101(24):2777-82.
27. Satoh H, Nishino T, Tomita K, Tsutsui H. Fasting triglyceride is a significant risk factor for coronary artery disease in middle-aged Japanese men. *Circ J.* 2006;70(3):227-31.
28. Avins AL, Neuhaus JM. Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk? *Arch Intern Med.* 2000;160(13):1937-44.
29. Crowther NJ, Ferris WF, Ojwang PJ, Rheeder P. The effect of abdominal obesity on insulin sensitivity and serum lipid and cytokine concentrations in African women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(5):535-41.
30. Hu D, Hannah J, Gray RS, et al. Effects of obesity and body fat distribution on lipids and lipoproteins in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Obes Res.* 2000;8(6):411-21.
31. Sabin MA, Ford AL, Holly JM, Hunt LP, Crowne EC, Shield JP. Characterisation of morbidity in a UK, hospital based, obesity clinic. *Arch Dis Child.* 2006;91(2):126-30.
32. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation.* 2007;115(14):1948-67.
33. Jonkers IJ, Smelt AH, Princen HM, et al. Fish oil increases bile acid synthesis in male patients with hypertriglyceridemia. *J Nutr.* 2006;136(4):987-91.
34. Balk E, Chung M, Lichtenstein A, et al. Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors and intermediate markers of cardiovascular disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2004;(93):1-6.
35. Kreisberg RA, Oberman A. Medical management of hyperlipidemia/dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2445-61.
36. Wheeler KA, West RJ, Lloyd JK, Barley J. Double blind trial of bezafibrate in familial hypercholesterolaemia. *Arch Dis Child.* 1985;60(1):34-7.
37. Ginsberg HN. Hypertriglyceridemia: new insights and new approaches to pharmacologic therapy. *Am J Cardiol.* 2001;87(10):1174-80.
38. Isaacsohn J, Hunninghake D, Schrott H, et al. Effects of simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, in patients with hypertriglyceridemia. *Clin Cardiol.* 2003;26(1):18-24.
39. McCrindle BW, Helden E, Cullen-Dean G, Conner WT. A randomized crossover trial of combination pharmacologic therapy in children with familial hyperlipidemia. *Pediatr Res.* 2002;51(6):715-21.
40. McCrindle BW, O'Neill MB, Cullen-Dean G, Helden E. Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: a randomized, crossover trial. *J Pediatr.* 1997;130(2):266-73.
41. Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, Refsum H, Ose L. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr.* 1996;129(1):42-9.
42. Tonstad S, Ose L. Colestipol tablets in adolescents with familial hypercholesterolaemia. *Acta Paediatr.* 1996;85(9):1080-2.