

## **Colesterol en la infancia: un terreno abonado a la confusión**

J.A. Gómez Gerique

*Servicio de Bioquímica Clínica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*

### **Colesterol; Infancia**

Es cierto que el desarrollo de la arteriosclerosis es un proceso que se inicia en la infancia y que progresa con una velocidad que depende de determinados factores de riesgo cardiovascular. Tanto es así que en los estudios en que se analiza el grado de afectación arterial a diferentes edades ha podido observarse que no existe una edad concreta para el inicio del depósito de lípidos en la pared arterial y que este depósito es continuo durante toda la vida del individuo<sup>1</sup>. De hecho, en un estudio reciente que ha analizado las aortas de un grupo de niños que murieron por accidente u otras causas, se observó que en todos ellos existían estrías grasas antes de los 3 años de edad; además, en el caso de niños de madres que habían presentado hipercolesterolemia durante el embarazo, se había observado un cierto grado de regresión en estos primeros 3 años de vida. No obstante, posteriormente, las lesiones progresaban más deprisa en los hijos de dichas madres (aunque ellos mismos tuvieran el colesterol normal) que en los hijos de madres normales<sup>2</sup>.

Por este motivo, no es de extrañar que se considere que las medidas preventivas de la enfermedad coronaria puedan empezar a realizarse de forma precoz, ya en la propia infancia. Este hecho ha estimulado que diversos estudios se hayan centrado en el análisis del perfil lipídico en niños, como es el que se publica en el presente número de la revista<sup>3</sup>.

Con frecuencia se utiliza la situación de los niños como un elemento predictor de la situación futura de la población y se vuelcan recomendaciones para frenar una situación que se considera negativa. En otras ocasiones, se intenta utilizar esta información como un reflejo de la «salud» de una determinada población. No obstante, creo que sería conveniente no desenfocar los resultados de estos tipos de análisis.

Las concentraciones plasmáticas de colesterol reflejan una situación compleja con múltiples dependencias: las de origen claramente genético, las derivadas de la situación ambiental (donde el tipo de dieta y el nivel de ejercicio físico ejercen un papel fundamental) y las consideradas poligénicas, que dependen de la interacción de algunos determinantes genéticos (muchos de ellos aún desconocidos) con la influencia derivada de las circunstancias ambientales, sin olvidar la dependencia de los métodos utilizados para su medición. En general, suele considerarse (por simplificar) que las concentraciones de colesterol tienen dos tipos de

determinantes: los genéticos y los dietéticos. Puesto que los genéticos son poco modificables (a menos que se utilicen aproximaciones farmacológicas) y los dietéticos muchas veces tienen su origen en la infancia (definición de hábitos), podría parecer que una educación adecuada podría desempeñar un claro papel preventivo sobre el desarrollo futuro de enfermedad coronaria; éste podría ser uno de los motivos que nos moviesen a conocer y comparar el perfil lipídico de nuestros niños con el de otras sociedades. De hecho, cuando se implantan intervenciones sobre hábitos de vida, diseñadas para reducir los factores de riesgo cardiovascular en niños, se observa que los beneficios longitudinales obtenidos (comparando a los mismos niños antes y después de la intervención) son pequeños pero significativos, y que éstos no difieren en gran medida en las poblaciones intervenidas, ya sea la población general o la población de niños de alto riesgo<sup>4</sup>. Otros resultados muy distintos pueden ser los obtenidos con intervenciones individualizadas sobre niños que puedan ser considerados hipercolesterolémicos o de alto riesgo, pero en este caso nos encontramos con el problema de definir cuáles son las características de los niños que claramente precisan una intervención individualizada<sup>5</sup>.

No obstante, diversos estudios han demostrado que la «persistencia» de la concentración de colesterol es relativa, es decir, que los niños cuyas concentraciones de colesterol son relativamente elevadas a los 4-6 años de edad (superiores al percentil 90 de su grupo de sexo y edad) cambian con frecuencia su situación cuando se hacen adultos<sup>6,7</sup> (aproximadamente el 40-50% dejan de estar incluidos en el mismo percentil 90). De esta manera, el valor predictivo de las concentraciones de colesterol no es absoluto. Una excepción a esta situación es la representada por las hiperlipemias genéticas que se expresan en niños, en las que la elevación de la concentración de colesterol suele mantenerse con la edad.

Otro punto importante a considerar es el de la evolución de las concentraciones de colesterol en niños y adultos en el tiempo y su relación con los cambios de morbilidad cardiovascular. Las concentraciones de colesterol en adultos de los EE.UU. han disminuido claramente entre 1960 y 1990, mientras que las de los niños parecen seguir la misma tendencia<sup>8</sup>, si bien en éstos no existe una evidencia tan clara<sup>9</sup> (algunos estudios parecen indicar lo contrario). Simultáneamente, tanto la mortalidad como la morbilidad coronaria en los EE.UU. han disminuido claramente entre 1980 y 1992<sup>10</sup>. En España no conocemos con seguridad cuál ha sido la evolución de las concentraciones de colesterol, ni en adultos ni en niños, pero el mismo estudio<sup>10</sup> indica que la morbilidad coronaria ha aumentado significativamente entre 1985 y 1994, tanto en varones como en mujeres (en mujeres también ha aumentado la mortalidad coronaria en este mismo período de tiempo). Probablemente, estos datos nos están dando a entender que el nivel de riesgo coronario, considerado en términos absolutos como bajo en España, está aumentando, mientras en otros países que han tomado medidas sobre el mismo está disminuyendo.

Por estos motivos es más relevante conocer cuál es la situación de los niños españoles y, a ser posible, arbitrar medidas para controlar los principales factores de riesgo, entre los cuales la elevación de la concentración de colesterol es uno de los más representativos.

Dentro del contexto expuesto, podemos plantearnos diferentes preguntas. En primer lugar, ¿cuál es la concentración de colesterol de los niños españoles y el impacto de los diferentes factores de riesgo coronario conocidos (y dentro de ellos la obesidad, como factor predictivo de otras alteracio-

Correspondencia: Dr. J.A. Gómez Gerique.  
Servicio de Bioquímica Clínica.  
Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid.

Recibido el 28-9-2000; aceptado para su publicación el 11-10-2000

*Med Clin (Barc)* 2000; 115: 658-660

nes posteriores)? Por el momento no disponemos de ningún estudio de ámbito nacional que haya sido diseñado con este objetivo. Únicamente el estudio DRECE<sup>11</sup>, que no estaba dirigido específicamente a niños y cuya metodología no era específica para esta población, puede darnos alguna información previa; el resto de estudios de que disponemos sólo ofrecen información local. Probablemente, el estudio RICARDIN<sup>3</sup> fue diseñado con esta finalidad, pero no creo que solucione el problema de la falta de información a que aludía inicialmente, sobre todo a causa de la metodología analítica utilizada. Si bien la evolución relativa (entre diferentes edades) de las concentraciones de colesterol es similar a la obtenida en otras poblaciones y probablemente representativa de la población española, las concentraciones absolutas de colesterol ofrecen muchas dudas. La primera de ellas podemos deducirla del hecho de que las medias observadas son claramente inferiores a las de todos los estudios previos realizados (en diferentes áreas y en diferentes momentos, incluyendo el estudio DRECE, que se realizó en un período de tiempo similar). De hecho, si comparamos los resultados de los estudios RICARDIN y Brigantium<sup>12</sup>, los propios autores reconocen que las diferencias pueden ser debidas a las distintas subpoblaciones estudiadas, lo cual añade incertidumbre a la representatividad global de los resultados obtenidos. Otra de las dudas importantes es la aportada por la metodología analítica utilizada: la de química seca. Este tipo de metodología es aceptada universalmente como sistema de cribado, es decir, para descartar la existencia de una hipercolesterolemia o detectar a posibles pacientes cuya concentración de colesterol debe ser confirmada posteriormente por un laboratorio convencional<sup>13</sup>, pero adolece de una imprecisión intermanipulador y de un sesgo (desviación respecto al valor real) importantes. Otro detalle, no menos importante, que puede alterar los resultados de esta metodología es el hecho de que utiliza sangre capilar, obtenida por punción del dedo, y que la obtención de la muestra es sensible a la dilución que puede existir por la mezcla de sangre con líquido extracelular en el lugar de la punción<sup>13</sup>. Por lo que respecta a los resultados de las concentraciones de cHDL, las dudas sobre su representatividad se ven aumentadas por el hecho de que sólo han sido obtenidos en algunas de las subpoblaciones estudiadas. Alguno de estos detalles puede contribuir a las diferencias observadas entre el presente estudio y los estudios locales previos y reforzar la necesidad de un estudio a escala nacional que permita conocer de una forma más precisa la situación real de los niños y adolescentes españoles. Esta necesidad se ve reforzada si analizamos cuál es la conducta de intervención que se considera más razonable en niños.

Asumiendo que las intervenciones de base comunitaria focalizadas hacia los niños y adolescentes (complementarias de las dirigidas a adultos) pueden favorecer la instauración de hábitos más adecuados para la salud cardiovascular, y que los hijos de padres con enfermedad coronaria prematura requieren una atención más individualizada para controlar su riesgo, nos quedaría discutir cuál es el colectivo de niños en los que sería conveniente conocer su perfil lipídico con vistas a una posible intervención. Puesto que las campañas analíticas masivas no parecen tener sentido, entre otros motivos por el incompleto valor predictivo de las concentraciones de colesterol en la infancia, parece que los colectivos susceptibles de ser analizados, con el fin de conocer su perfil lipídico, serían los hijos de padres con hiperlipemias genéticas (susceptibles de expresarse ya en la infancia) o enfermedad coronaria prematura. En estos casos parece existir un cierto grado de con-

senso en considerar susceptibles de intervención a aquellos niños cuya concentración de colesterol total o cLDL se sitúe por encima del percentil 90 de su sexo y edad. Un motivo adicional para confirmar la necesidad de disponer de datos poblacionales correctos que nos permitan establecer estos puntos de corte. Dentro de este contexto, hay que tener en cuenta que si utilizamos datos que, por razones metodológicas u otras, ofrezcan unos valores de percentil 90 relativamente bajos (en comparación con la situación real, en la que además los niños son analizados en laboratorios convencionales), estaremos convirtiendo en «enfermos» a una proporción de niños superior a la que realmente deberíamos.

En aquellos niños que pueden considerarse como de alto riesgo futuro, parece conveniente recomendar un tipo de dieta bajo en grasas (del orden del 30% del contenido calórico de la dieta) que ha demostrado que no tiene influencia sobre el crecimiento<sup>14</sup>, incluso en los tres primeros años de vida, y que puede retrasar el crecimiento de las lesiones arterioscleróticas. En los niños de alto riesgo y portadores de hiperlipemias familiares, probablemente es conveniente el inicio del tratamiento farmacológico con fármacos hipolipemiantes. No obstante, no existen grandes estudios que den fe de la seguridad de este tipo de tratamiento<sup>15</sup> y existen claras dudas acerca del momento (edad) en que es conveniente su inicio. De hecho, las resinas de intercambio iónico están siendo utilizadas ampliamente (aunque con los conocidos problemas de intolerancia y rechazo del fármaco), y las estatinas, que han demostrado un perfil de seguridad excelente en adultos, aún deben demostrar su seguridad en niños con su uso a largo plazo (aunque ya existe algún estudio a un año de duración<sup>15</sup>, sin apenas efectos secundarios). Esta cuestión es otra de las que podemos considerar como pendientes: ya sabemos a quién, pero ¿cuándo y cómo iniciar el tratamiento farmacológico?

Es evidente que el conocimiento del perfil lipídico de los niños y adolescentes es uno de los temas pendientes en la actualidad, así como también lo es cómo actuar (y si la actuación tiene unos claros beneficios) en niños con hiperlipemias genéticas que se expresan con elevaciones de colesterol ya en la infancia.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, 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: 1650-1656.
- Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) Study. *Lancet* 1999; 354: 1234-1241.
- Brotons C, Gabriel R, Muñoz J, Ribera A, Málaga S, Sáenz P et al. Patrón de distribución de colesterol total y cHDL en niños y adolescentes españoles: estudio RICARDIN. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 644-649.
- Harrell JS, McMurray RG, Gansky SA, Bangdiwala SI, Bradley CB. A public health vs risk-based intervention to improve cardiovascular health in elementary school children: the Cardiovascular Health in Children Study. *Am J Public Health* 1999; 89: 1529-1535.
- Sveger T, Flodmark CE, Nordborg K, Nilsson-Ehle P, Borgfors N. Hereditary dyslipidemias and combined risk factors in children with a family history of premature coronary artery disease. *Arch Dis Child* 2000; 82: 292-296.
- Lauer LM, Clarke WR. Use of cholesterol measurements in childhood for prediction of adult hypercholesterolemia. The Muscatine Study. *JAMA* 1990; 264: 3034-3038.
- Tan F, Okamoto M, Suyama A, Miyamoto T. Tracking of cardiovascular risk factors and a cohort study on hyperlipidemia in rural schoolchildren in Japan. *J Epidemiol* 2000; 10: 255-261.

8. Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD, Rifkind BM, Cleeman JI, Maurer KR et al. Distribution and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4-19 years: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Med* 1998; 27: 879-890.
9. Morrison JA, James FW, Sprecher DL, Khoury PR, Daniels SR. Sex and race differences in cardiovascular disease risk factor changes in school-children, 1975-1990: the Princeton School Study. *Am J Public Health* 1999; 89: 1708-1714.
10. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P, for the WHO MONICA Project. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 1999; 353: 1547-1557.
11. Gómez-Gerique JA, Gutiérrez Fuentes JA, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda A et al. Perfil lipídico de la población española: estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España). *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 730-735.
12. Castro-Beiras A, Muñiz J, Juane R, Suárez Barros JL, Santamaría García JL, Velasco Horta B et al. Estudio Brigantium. Factores de riesgo cardiovascular en la niñez y adolescencia en un área rural gallega. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 481-487.
13. Du Plessis M, Ubbink JB, Vermaak WJH. Analytical quality of near-patient blood cholesterol and glucose determinations. *Clin Chem* 2000; 46: 1085-1090.
14. Niinikoski H, Lapinleimu H, Viikari J, Ronnema T, Jokinen E, Seppanen R et al. Growth until 3 years of age in a prospective, randomized trial of a diet with reduced saturated fat and cholesterol. *Pediatrics* 1997; 99: 687-694.
15. Tonstad S. Role of lipid-lowering pharmacotherapy in children. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 11-22.