



## EDITORIAL

## Intervención en el estilo de vida de niños hipercolesterolemicos. ¿Merece la pena?

## Lifestyle intervention for hypercholesterolemic children. Is it worth it?

José Puzo<sup>a,b</sup><sup>a</sup> Servicio de Bioquímica. Unidad de Lípidos. Hospital San Jorge<sup>b</sup> IIS Aragón. Dpto. de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Zaragoza. Huesca

Cada minuto nace un niño con hipercolesterolemia familiar (HF) en el mundo<sup>1</sup>. Si a estos niños se añaden los que tienen variantes genéticas poligénicas que aumentan el colesterol sanguíneo y los que presentan factores de riesgo exógenos que comienzan en la infancia, nos encontramos ante uno de los problemas más relevantes de la sanidad pública.

Hay claras evidencias de que la arteriosclerosis comienza en la infancia precoz y progresa a lo largo de la vida para convertirse en una de las dos principales causas de muerte. Varios estudios longitudinales han identificado asociación entre los niveles de lípidos en la infancia y la arteriosclerosis en edad adulta. Además de los factores genéticos, el estilo de vida juega un papel importante en la progresión de la enfermedad. Los estilos de vida y hábitos alimenticios poco saludables son decisivos para promover la enfermedad cardiovascular. Factores de riesgo reconocidos incluyen dislipemia, sedentarismo, obesidad, hipertensión, tabaquismo y diabetes. La identificación temprana de estos factores en la infancia y su tratamiento puede reducir el riesgo de ECV en el futuro. Además, los mayores beneficios se obtienen cuando la intervención se realiza en prevención primaria, antes del inicio de la ECV.

En la HF, el aclaramiento disminuido de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en plasma por el receptor de LDL conduce a un mayor número de LDL circulantes que penetran y se acumulan en la pared de la arteria, se oxidan, e inician una respuesta inflamatoria, que produce lesión vascular y

formación de la placa aterosclerótica que conduce al evento clínico. En su evolución natural, la exposición a niveles elevados de LDL desde el nacimiento confiere un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). El tratamiento de la dislipemia se dirige de forma prioritaria a reducir las lipoproteínas de baja densidad, que evaluamos midiendo las concentraciones de colesterol (cLDL).

Un objetivo importante de la comunidad científica es encontrar biomarcadores clínicamente relevantes relacionados con la aparición de eventos cardiovasculares. El papel fisiopatológico primordial de las mediciones clásicas de lípidos (colesterol total, cLDL) se enriquece con la valoración de las concentraciones de lipoproteína(a), apolipoproteína B, LDL pequeñas y densas (sd-LDL) y el número de partículas de LDL (LDL-P).

Las características biológicas de las partículas sd-LDL hacen que estas jueguen un papel fundamental en la formación y desarrollo de la placa de ateroma<sup>2</sup>.

Sabemos que las LDL son heterogéneas y comprenden distintas subclases con diferente composición, densidad, metabolización y aterogenicidad. Desde los primeros trabajos de John Gofman en 1950 que separó las lipoproteínas por su diferente densidad e investigó su relación con la arteriosclerosis, se han desarrollado numerosos sistemas de separación lipoproteica. Uno de los más prometedores es el estudio de lipoproteínas mediante resonancia nuclear magnética (NMR) que es utilizada en este estudio<sup>3</sup>.

En todos los niños con hipercolesterolemia la intervención inicial debe ser un cambio en el estilo de vida hacia una más saludable que consiste en modificaciones dietéticas, aumento de la actividad física, reducción de peso y abandono de la exposición a la nicotina si son necesarios. Estos cambios producen beneficios como la disminución del c-LDL en la mayoría de casos de forma modesta.

La iniciación de la terapia farmacológica en niños está determinada por la concentración de C-LDL, la presencia de ECV en los progenitores y otros factores de riesgo, pero pueden ayudar en la decisión otras anomalías lipoproteicas como la Lp(a), o el número y tamaño de partículas LDL<sup>4</sup>.

El trabajo de Celia Rodríguez-Borjabad publicado en este número de Clínica e Investigación en Arteriosclerosis<sup>5</sup> estudia cómo responden los niños con hipercolesterolemia a las modificaciones en el estilo de vida (TLSC) centrándose especialmente en niños con hipercolesterolemia familiar.

Esta pregunta es muy relevante, sobre todo porque el riesgo cardiovascular de la HF con confirmación genética, un 72% de los niños la tienen en este trabajo, se multiplica por 22 con respecto a la población general<sup>6</sup>.

Los hallazgos del estudio son claros. En primer lugar, se presentan las características lipídicas y lipoproteicas de 238 niños con hipercolesterolemia, 85 de ellos con diagnóstico de HF y el resto hipercolesterolemicos sin diagnóstico de HF (HnoF) y se examinan sus diferencias. En esta parte del estudio destaca la mayor concentración de C-LDL (+60 mg/dL) en el grupo de niños con HF y sobre todo el aumento del cociente apoB100/apoA1 (0.58 frente a 0.96). También en el grupo de HF hay un mayor número de partículas LDL y de LDL pequeñas y densas. Estos hallazgos en el perfil lipoproteico de los niños con HF los sitúa en una posición de riesgo, comparable a la encontrada en adultos en los cuales nuestra intervención terapéutica no sería cuestionable.

El siguiente apartado del trabajo es el análisis prospectivo del cambio que se observa en las variables lipídicas de 127 niños, 81 de ellos con diagnóstico de HF. En este grupo se realizó una intervención terapéutica para producir cambios en el estilo de vida (TLSC) de un año de duración con el que se consigue reducir la cantidad de grasa y la proporción de grasa saturada de la dieta de forma significativa y aumentar la actividad física (mínimo de una hora diaria) de un 15% a un 70% de los niños tanto con HF como con HnoF. Los cambios en los lípidos tras la TLSC son muy interesantes. El CLDL se redujo 5 mg (3.8%) en el grupo HnoF pero 32 mg (17.2%) en los niños diagnosticados de HF. Aunque hay estudios con resultados contradictorios a la respuesta a la dieta en la HF parece que un programa de TLSC bien diseñado y ejecutado en niños con el diagnóstico de HF establecido consigue importantes beneficios. Los principales cambios observados en ambos grupos son en el número de partículas LDL y en las partículas LDL pequeñas y densas. Estas partículas disminuyen más en el grupo de niños con HF. Estos resultados son muy prometedores y afianzan de una manera categórica las recomendaciones de TLSC de manera precoz en los niños dislipémicos, especialmente si están diagnosticados de HF.

La intervención (TLSC) es siempre compleja y todavía más difícil en periodos tempranos de la vida. Se han identificado una serie de barreras: No percepción del riesgo real, priorización del tratamiento farmacológico y considerar a este mucho más importante que los cambios en el estilo de vida, otros acontecimientos vitales, o un desconocimiento

de las recomendaciones. También hay factores facilitadores que debemos aprovechar como son: la ayuda de otros miembros de la familia, el empezar a edad temprana con elevada capacidad de aprendizaje, la responsabilidad de los padres, la confianza de que pueden autogestionar su enfermedad, o el tener un diagnóstico confirmado y conocido, junto con el apoyo, los recursos y la relación adecuada y positiva con los profesionales de la salud<sup>7</sup>.

En el estudio llevado a cabo por Cèlia Rodríguez-Borjabada et al<sup>5</sup> se trataron adecuadamente las barreras y se potenciaron los aspectos facilitadores a la vista de los resultados conseguidos.

Los TLSC son difíciles de llevar a cabo y mantenerse en el tiempo. En este sentido el trabajo de Rodríguez-Borjabada es prometedor, pues consigue beneficios claros con un programa de TLSC que puede ser trasladado a la actividad sanitaria habitual y ser realizado por un nutricionista especializado. Si se alcanzan en algunos niños los objetivos de tratamiento, se puede retrasar el inicio de la terapia farmacológica, de la que a veces no hay recomendaciones rigurosas y en todo caso estos beneficios se unirán previsiblemente a los obtenidos con los fármacos. A la vista de los resultados de este estudio la intervención y promoción de estilos de vida saludables en los niños sí merece la pena.

## Bibliografía

1. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Averna M, Boileau C, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Steinhagen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Wiklund O. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015 Sep 21;36:2425–37.
2. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, Daemen MJ, Demer LL, Hegele RA, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Watts GF, Bruckert E, Fazio S, Ference BA, Graham I, Horton JD, Landmesser U, Laufs U, Masana L, Pasternak G, Raal FJ, Ray KK, Schunkert H, Taskinen MR, van de Sluis B, Wiklund O, Tokgozoglu L, Catapano AL, Ginsberg HN. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020;ehz962. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>.
3. Clouet-Foraison N, Gaie-Levrel F, Gillery P, Delatour V. Advanced lipoprotein testing for cardiovascular diseases risk assessment: a review of the novel approaches in lipoprotein profiling. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55:1453–64. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2017-0091>.
4. Ramaswami U, Futema M, Bogsrud MP, Holven KB, Roeters van Lennep J, Wiegman A, Descamps OS, Vrablik M, Freiburger T, Dieplinger H, Greber-Platzer S, Hanauer-Mader G, Bourbon M, Drogari E, Humphries SE. Comparison of the characteristics at diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries. *Atherosclerosis.* 2020;292:178–87.
5. Rodríguez-Borjabad C, Malo AI, Ibarretxe D, Girona J, Heras M, Ferré R, Feliu A, Salvadó M, Varela A, Amigó N, Masana L, Plana N, DECOPIN Group; DECOPIN GROUP. Efficacy of therapeutic lifestyle changes on lipid profiles assessed by NMR in children with familial and non-familial hypercholesterolemia. *Clin Investig Arterioscler.*

- 2020 Jan 28, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2019.10.001>, pii: S0214-9168(19)30120-2.
6. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 2019 Dec 17;8:e013225.
  7. Kinnear FJ, Wainwright E, Perry R, Lithander FE, Bayly G, Huntley A, Cox J, Shield JP, Searle A. Enablers and barriers to treatment adherence in heterozygous familial hypercholesterolaemia: a qualitative evidence synthesis. *BMJ Open.* 2019 31;9:e030290.