

# EL METABOLISME DELS LÍPIDS i L'ATEROGÈNESI

# ELS LÍPIDS

Són compostos orgànics formats per ACIDS GRASSOS (AG) i altres molècules.

El 98 % dels lípids dietètics consisteix en AG i glicerol:

- **Triglicèrids (TG)**: 1 molècula de glicerol + 3AG

El 2 % restant són èsters d'AG amb:

- **Colesterol (C)**
- Proteïnes ..... **Apoproteïnes (Apo)**
- Fosforilcolina o gliceridofosfatidos ..... **Fosfolípids (FL)**
- Hidrats de carboni ..... **Glucolípid**s
- Altres: vitamines liposol·ubles (A,D,...), precursors vitamines, hormones,...

# ÀCIDS GRASSOS

Es classifiquen segons:

- La longitud de la cadena de carbonis:
  - Cadena curta: < 6 carbonis
  - Cadena mitja: entre 6 i 10
  - Cadena llarga: > 12
- Els dobles enllaços que presentin:
  - Sense: saturats (AGS): mirístic, palmític, esteàric, laúric.
  - 1 doble enllaç: monoinsaturats (AGMI): olèic.
  - Més d'1 doble enllaç: poliinsaturats (AGPI o PUFA)
    - n3 o  $\omega$ 3 ..... Linolènic → Araquidònic (AA)
    - n6 o  $\omega$ 6 ..... Linolèic → Eicosapentaenoic (EPA) ↘  
Docosahexaenoic (DHA)

AA i EPA es transformen en diferents tromboexans, prostaglandines, prostaciclina i leucotriens; agonistes de l'agregació plaquetar, moduladors de la vasoconstricció/vasodilatació, de la resposta inflamatòria, de la quimiotaxis i de l'asma.

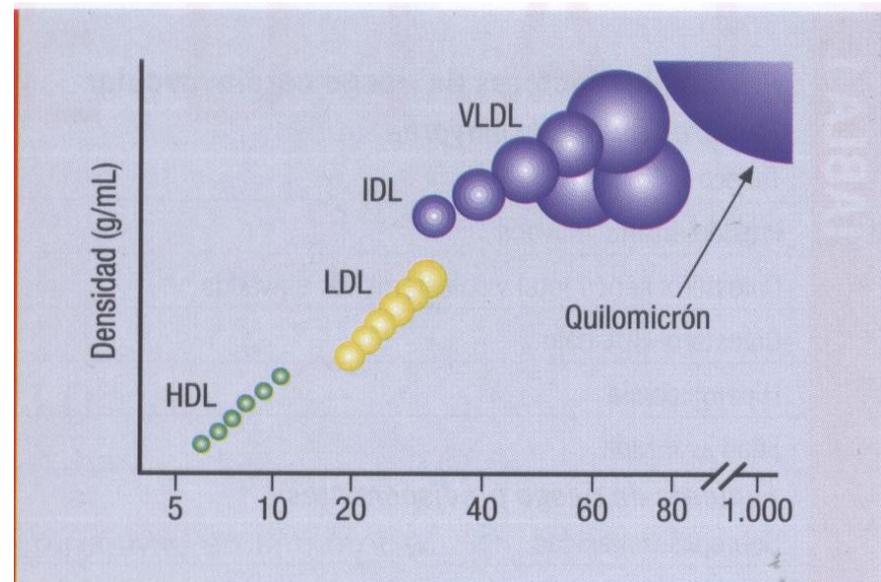
Els lípids són insolubles en aigua i necessiten lligar-se a unes proteïnes específiques per poder circular pel plasma, les apoproteïnes, formant les LIPOPROTEÏNES.

Les apolipoproteïnes o Apo es sintetitzen en el fetge, són d'estructura complexa, es nomenen amb lletres de l'alfabet i nombres: Apo A-1, A-2, B-48, B-100, C-3, E,....

## LIPOPROTEÏNES:

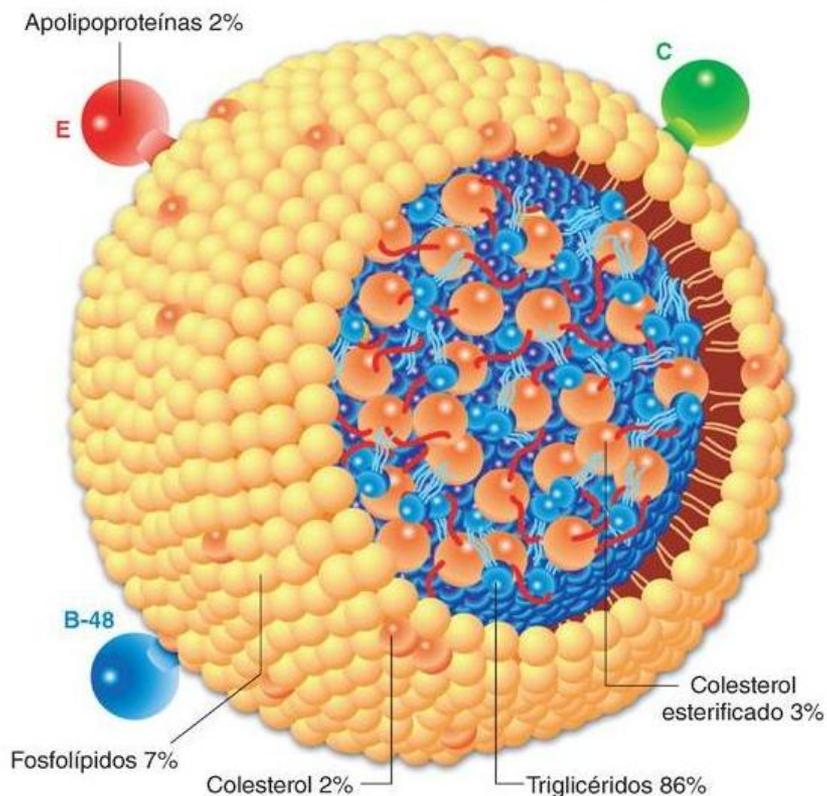
De menys a més densitat:

- Quilomicrons (**QM**)
- LPP de molt baixa densitat (**VLDL**)
- LPP de densitat intermitja (**IDL**)
- LPP de baixa densitat (**LDL**)
- LPP d'alta densitat (**HDL**)



## Estructura y composición del quilomicron ■

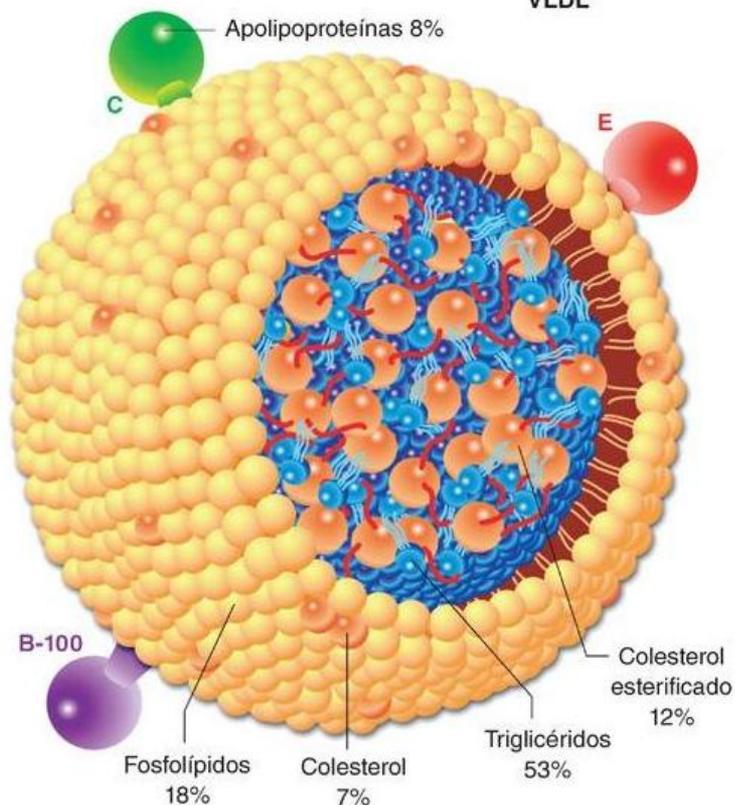
QUILOMICRÓN



Diámetro (Å)	Densidad (g/ml)	Movilidad electroforética	Principales lípidos	Apolipoproteínas
800-5.000	< 0,96	Se mantiene en el lugar de origen	Triglicéridos de la dieta	A-I, A-II, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III, E

## Estructura y composición de las lipoproteínas ■ de muy baja densidad

VLDL

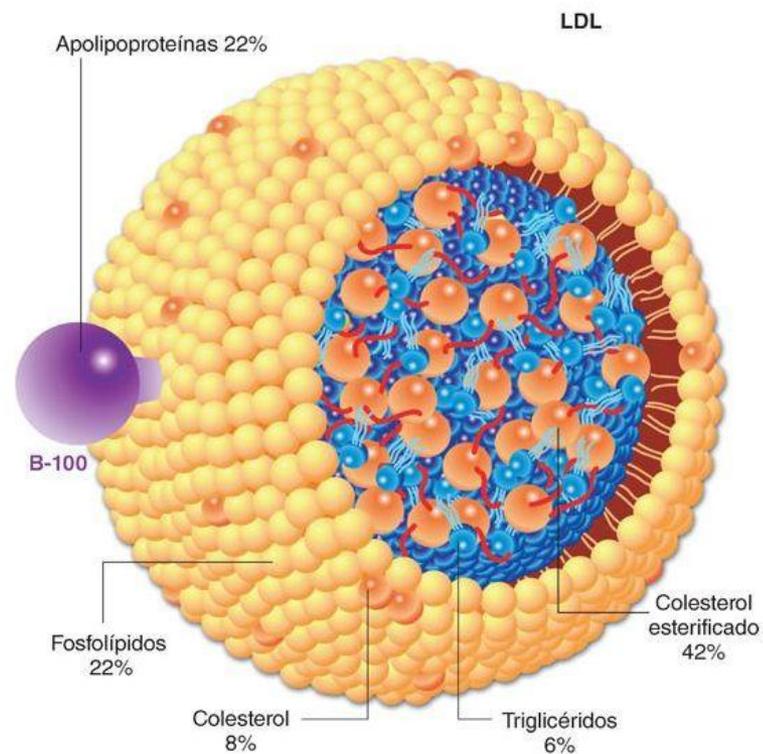


Diámetro (Å)	Densidad (g/ml)	Movilidad electroforética	Principales lípidos	Apolipoproteínas
300-800	0,96-1,006	Pre-β	Triglicéridos endógenos	B-100, C-I, C-II, C-III, E

VLDL: predomina Apo B-100

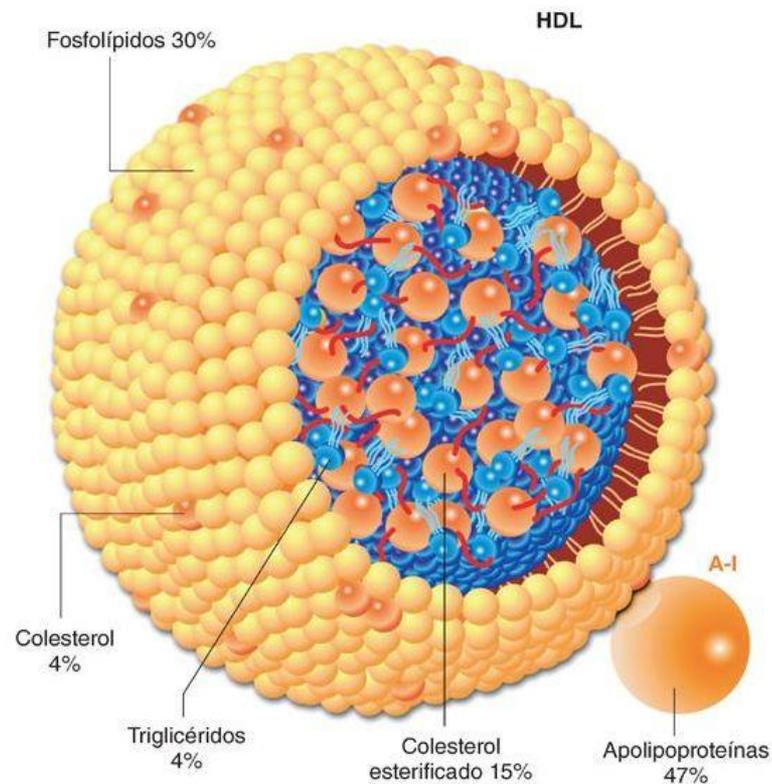
**IDL** : majoritariament Apo B-100, també Apo-E

## Estructura y composición de las lipoproteínas ■ de baja densidad



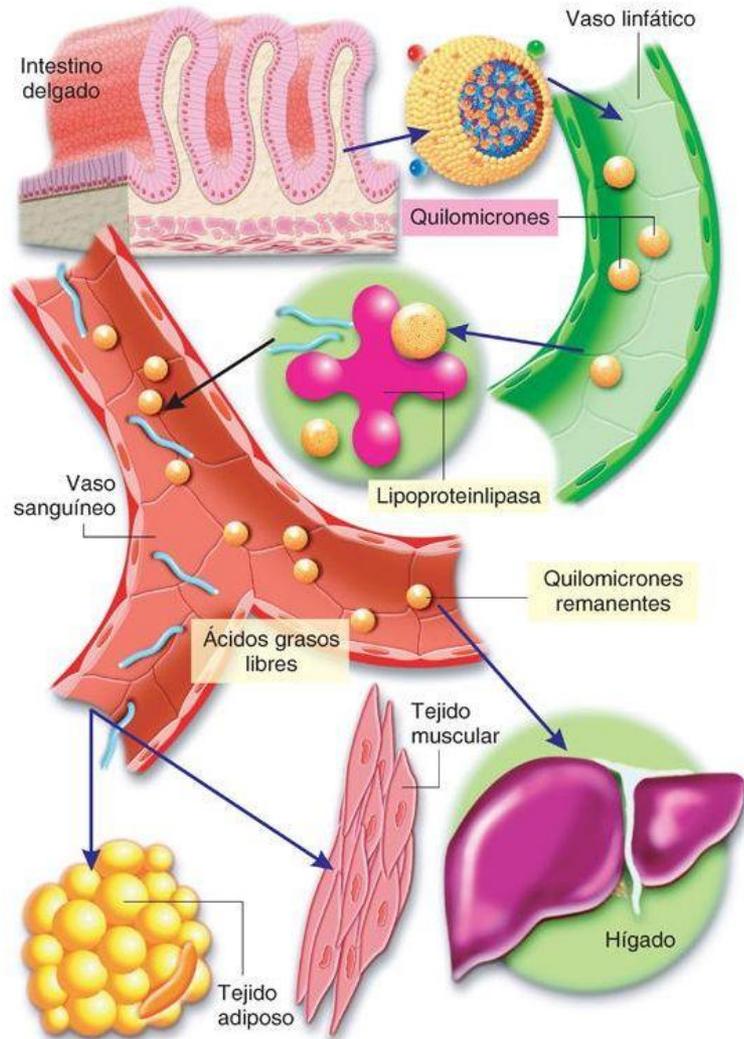
Diámetro (Å)	Densidad (g/ml)	Movilidad electroforética	Principales lípidos	Apolipoproteínas
180-280	1,019-1,063	β	Colesterol esterificado	B-100

## Estructura y composición de las lipoproteínas ■ de alta densidad

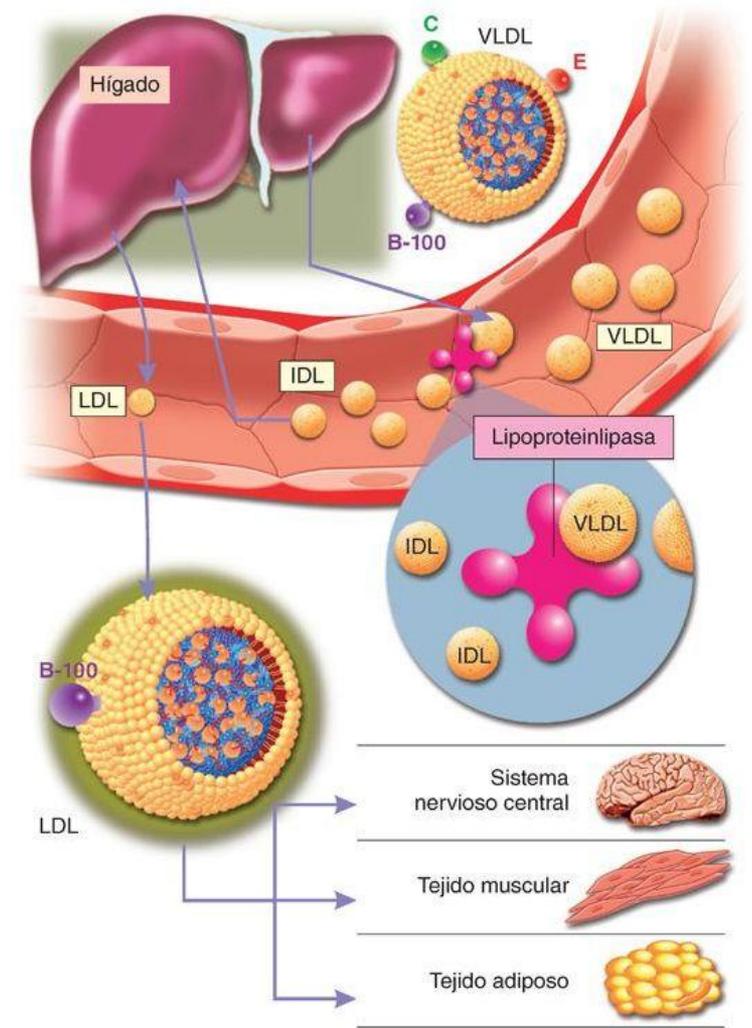


Diámetro (Å)	Densidad (g/ml)	Movilidad electroforética	Principales lípidos	Apolipoproteínas
50-120	1,063-1,210	α	Colesterol esterificado	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, E

## Transporte y metabolismo exógeno de los lípidos ■



## Metabolismo endógeno de los lípidos ■

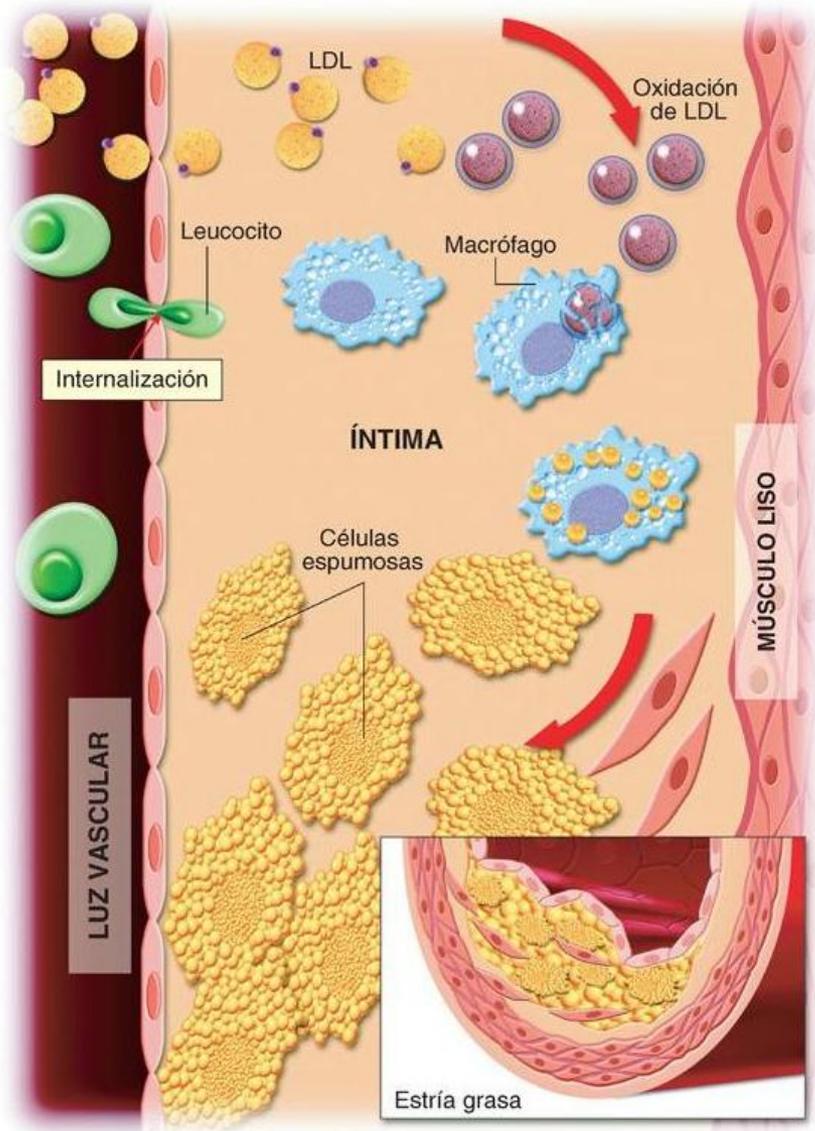


# DISLIPEMIAS

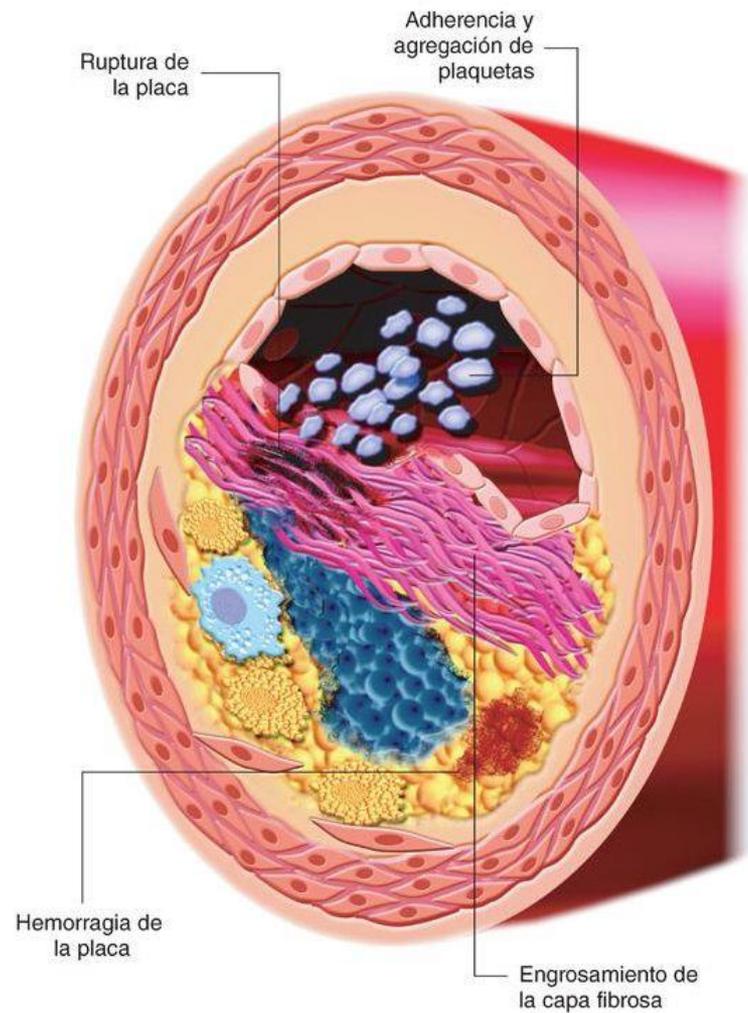
- ¿Por qué hay que investigarla?
- Definición
- Cribado
  - ¿A quién?
  - ¿A qué edad?
  - ¿Cómo?
- Tratamiento
  - ¿Cuándo, cual?



## La estría grasa ■



## Formación y evolución de la placa de ateroma IV ■



# Metodos no invasivos para valoración de las lesiones arterioescleróticas

- Medición por técnica ultrasónica del grosor del complejo íntima-media (**GIM**) en localizaciones estandarizadas de las arterias carótidas (anomalías estructurales)
- La dilatación mediada por flujo (**DMF**) en arteria braquial que permite valorar propiedades funcionales de las arterias tales como rigidez, distensibilidad y vasodilatación en respuesta a un estímulo (anomalías función)

## Plasma lipid, lipoprotein and apolipoprotein concentrations (mg/dl) in children and adolescents

Category	Years	Acceptable	Borderline	Unacceptable
TC		< 170	170 - 199	≥ 200
LDL-c		< 110	110 - 129	≥ 130
ApoB		< 90	90 - 109	≥ 110
Triglycerides	0 - 9	< 75	75 - 99	≥ 100
	10 - 19	< 90	90 - 129	≥ 130
HDL-c		> 45	35 - 45	< 35
ApoA-I		> 120	110 - 120	< 110

Evaluation and management of hyperlipidemia in children and adolescents  
Lughetti L et al. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:485-493

# Diagnóstico de dislipemia

- **Colesterol total**  $\geq 200$  mg/dl
- **c-LDL**  $\geq 130$  mg/dl
- **ApoB**  $\geq 110$  mg/dl
- **Triglicéridos**
  - 0-9 años  $\geq 100$  mg/dl
  - 10-19  $\geq 130$  mg/dl
- **C-HDL**  $< 35$  mg/dl
- **ApoA- I**  $< 110$  mg/dl

# ¿ A que edad?

**A partir de los dos años**

Aunque lo aconsejable es antes de la pubertad (alrededor de los 10 años)

# Cribado: ¿A quién?

- No universal
- Cribado selectivo
  - Niños con sobrepeso u obesidad
  - Historia familiar de enf. cardiovascular precoz
  - Padres con hipercolesterolemia:
    - Uno de los progenitores presente  $CT \geq 240$  mg/dl

# Historia familiar

- Progenitores, abuelos que a edades iguales o inferiores a 55 años:
  - Han padecido: IAM, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, enfermedad vascular cerebral y muerte súbita de causa cardíaca
  - Se les ha practicado:
    - Arteriografía coronaria y se les ha encontrado arterioesclerosis coronaria
    - Angioplastia con “balón” o bypass coronario

# Cribado selectivo de hipercolesterolemia en la infancia y adolescencia

## Indicaciones

```
graph TD; A[Indicaciones] --> B[Progenitor con CT ≥ 240 mg/dl]; A --> C[Historia familiar positiva Paciente obeso]; B --> D[Determinación de colesterol total]; C --> E[Análisis de lipoproteínas];
```

Progenitor con  
CT  $\geq$  240 mg/dl



Determinación de  
colesterol total

Historia familiar positiva  
Paciente obeso



Análisis de  
lipoproteínas

Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico

Morais López A. et al. *An Esp Ped (Bar)* 2009;70(5):488-496

# PERFIL LIPIDICO

- **CT, c-LDL, c-HDL, TG**
- Apoproteinas B y A-I
- Factores emergentes de riesgo cardiovascular
  - Proaterogénicos:
    - homocisteína,
    - **Lp(a) >30 mg/dl..... (medirla solo una vez)**
  - Protombogénicos
    - Fibrinógeno.....

# Cribado selectivo de hipercolesterolemia en la infancia y adolescencia

## Progenitor con CT $\geq 240$ mg/dl

Determinación de colesterol total

CT aceptable  
< 170 mg/dl

CT límite  
170-199 mg/dl

CT elevado  
 $\geq 200$  mg/dl

Repetición de CT y  
cálculo del promedio

CT < 170 mg/dl

CT  $\geq 170$  mg/dl

Repetición de CT en 5 años  
Educación en ingesta  
saludable y disminución de  
factores de riesgo

Análisis de  
lipoproteínas

Progenitor CT ↑↑  
Niño CT ≥ 170 mg/dl

Historia familiar positiva  
Paciente obeso

## Análisis de lipoproteínas

C-LDL aceptable  
< 110 mg/dl

C-LDL límite  
110 -129 mg/dl

C-LDL elevado  
≥ 130 mg/dl

Repetición del análisis y cálculo del promedio

C-LDL aceptable  
< 110 mg/dl

C-LDL límite  
110 -129 mg/dl

C-LDL elevado  
≥ 130 mg/dl

Repetición de CT en 5 años  
Educación en ingesta  
saludable y disminución de  
factores de riesgo

Control de factores de riesgo  
Tratamiento dietético  
Reevaluar en 1 año

Control de factores de riesgo  
Cribado familiar  
Intervención clínica intensiva  
• Tratamiento dietético intensivo  
• Valorar fármacos

Cribado selectivo de hipercolesterolemia en la infancia y adolescencia

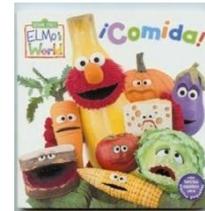
# Dislipemia primaria y secundarias

- Dislipemia primaria
  - Alteración genética en una de las etapas del metabolismo lipídico
- Dislipemia secundaria
  - Enfermedades crónicas: diabetes mellitus, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica, enfermedades hepáticas
  - Medicamentos: glucocorticoides, beta bloqueantes y antirretrovirales (TG)
  - Obesidad:  $\uparrow$ TG y  $\downarrow$ HDL

# ¿Cuál es el tratamiento hipercolesterolemia?

- Causal en las secundarias

- Dietético en todas



- Ejercicio físico



- Farmacológico en las graves



# OBJECTIU DEL TRACTAMENT DIETÈTIC

- L'objectiu mínim és abaixar el nivell de cLDL per sota dels nivells previs al tractament. Idealment **cLDL < 110 mgr /dl** i **C total < 170**
- Si després d'un mínim de 3 mesos de seguir correctament la dieta els nivells segueixen elevats, s'ha d'intensificar el tractament dietètic.

# CONSIDERACIONS PRÈVIES

- Estudis i recomanacions variades
- La majoria d'aliments porten greixos amb AG dels 3 tipus.
- És molt difícil obtenir informació exacte del que menja la gent.
- L'etiquetatge d'els aliments no especifica detalladament la seva composició.

# TIPUS DE DIETA

- Dieta I i II
- Canvis terapèutics en l'estil de vida.
- Piràmide i raccions.
- Semàfor: verd/permès, taronja/limitat i vermell/prohibit.
- A partir del que menja realment el nen: la dieta possible i entenedora.
  - Registre del que ha menjat durant 4-5 dies, incloent 1 cap de setmana.
  - A partir d'aixó orientar els canvis:
    - Primer qualitatiu: tipus aliments i cocccions.
    - Després quantitativa.

# MODIFICACIONS EN LA DIETA

- Disminuir el total de greixos:
  - Reduir el consum de carn animal i embotits:
    - *Carn magra 3-5 cops a la setmana, no més d'1 cop al dia, preferentment lletons o pollastre sense pell.*
    - *Augmentar el consum de peix blanc.*
  - Disminuir mantega, margarines i formatges cremosos.
  - Augmentar llegums, verdures i fruites.
  - Evitar pastisseria industrial.
- Milloria de la qualitat lipídica:
  - Disminuir AGS substituint-los per AGMI i AGPI
    - *Peix 2-3 cops per setmana*
    - *Oli oliva i altres vegetals (girasol, soja, blat de moro)*
  - Disminuir colesterol dietètic:
    - Eliminar vísceres, sobre tot cervell.
    - Disminuir rovell d'ou (1-3 / setmana o permessos, segons autors)
    - Evitar pastisseria industrial

## OUS

- El rovell de l'ou és font d'AGPI  $\omega$  3 i  $\omega$  6 i es pot enriquir segons el que mengin les gallines.
- La clara no conté colesterol.

## FRUITS SECS GREIXOSOS

Són rics en AGI, ferro i calci.

# LLET I DERIVATS

- Es poden pendre semi i desnatats a partir 2 a.
- Margarina o mantega
  - millor mantega que margarina tradicional
  - margarines baixes en trans (Flora), amb esterols (Flora proactiv, Kaikul Benecol) o light
- Formatges:
  - si és més sec té menys greix
  - només el formatge de Burgos 0 % no conte greix i es pot pendre lliurement
- Poden ser enriquits amb fitoesterols i AGPI  $\omega$  3

# OLIS VEGETALS

Tots tenen dels tres tipus però dominen:

- Oli oliva: olèic (AGMI)
- Oli blat de moro, girasol, soja i raim: predomina el linolèic (AGPI). Soja també linolènic.
- Oli cacahuet: olèic i linolèic però menys.
- Oli de coco: laùric i mirístic (AGS)
- Oli de palma: palmític i esteàric (AGS) i olèic.

- **FIBRA**
  - fonts: cereals, llegums, verdures i fruites.
  - la seva acció sembla deguda al segrest i eliminació fecal de C i acids biliars.
  - ingesta recomanada: edat en anys + 5, gr/dia
  
- **LECITINA (FL)**
  - el sintetiza el fetge i es troba a la soja i el rovell d'ou. No conté colesterol.
  - ↓ C i LDL , ↑ HDL. Antioxidant i emulsionant natural.
  
- **OMEGA 3:** no recomanació clara.

# FITOESTEROLS

- Els esterols vegetals no es sintetitzen en l'organisme humà, són similars al C, inhibeixen la seva absorció (exogen i endogen), però pot haver un efecte compensador d'augment de síntesi de C, per aixó s'ha de limitar la seva ingesta.
- Disminueixen C i LDL, poc efecte sobre HDL i TG.
- Productes enriquits amb fitosterols: llet (Flora proactiv), derivats lactis fermentats (Danacol, Benecol) i margarines (Flora proactiv, Kaikul Benecol). Com estenols (derivats saturats) o els seus èsters.
- Ingesta recomenada: d'1,6-2 gr diaris.
- Donar-los en l'àpat que porti aliments amb més colesterol.

# FORMES DE CUINAR

- Millor: planxa, vapor, forn, papillote, microones.
- Fregir:
  - temperatura alta, poc temps
  - no reutilitzar l'oli
- **COPS i LOPS**: productes oxidació de C i lípids.
  - angiotòxics, citotòxics i mutagènics
  - temps de cuinat i temps de conservació congelat

- **PASTISSERIA INDUSTRIAL:** s'utilitzen AGS pastissets, gelats, galetes.
- **CACAO:** millor el negre.
- **MELMELADES:** permeses. Baixes en sucre si hi ha obesitat
- **APERITIUS SALATS, MENJAR RÀPID, PRECUINATS CONGELATS:** Greixos saturats. COPS i LOPS.
- **GHEE:** oli de mantega que conté un 99,6% de greix i s'obté derritint la mantega i centrifugant-la per extreure l'aigua.
- **ALIMENTS ENLLAUNATS:** menys AGPI que el mateix producte en fresc.

# EXERCICI FÍSIC

- ACTIVITAT SENSE EXERCICI (ASE): activitat física normal: joc, caminar, pujar escales,....  
Sedentarisme: disminució d'aquesta activitat.
- ACTIVITAT INTENSA: l'exercici planificat.
  - Si no és sistemàtica no repercuteix en els dipòsits energètics.
- Recomanacions: 30-60 minuts d'activitat física moderada-intensa al dia.

# **Tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia**

# Tratamiento farmacológico

- Niños de edad igual o superior a los 10 años y que tras haber seguido el tratamiento dietético de forma estricta por un periodo de 6-12 meses presenten
  - **Valores de cLDL > 190 mg/dl**
  - **Valores de cLDL > 160 mg/dl**
    - A) + historia familiar de ECV precoz o
    - B) dos o más factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, HTA, cHDL < 35 mg/dl, obesidad y sedentarismo)
  - **Valores de cLDL iguales o superiores a 130 mg/dl asociados a diabetes mellitus**

# Enfermedades con riesgo de aterosclerosis

- Grado 1 (riesgo grave):
  - Hipercolesterolemia familiar homocigota
  - Diabetes mellitus tipo 1
  - Enfermedad renal crónica, IR terminal
  - Trasplante cardíaco
  - E. de Kawasaki con aneurisma de carótida
- \*En este grupo puede estar indicado el uso de estatinas con cifras de LDL >130 mg/dl

# Enfermedades con riesgo de aterosclerosis

- Grado 2 (riesgo moderado)

- hipercolesterolemia familiar heterocigota
- E. de Kawasaki con regresión de los aneurismas
- Diabetes mellitus tipo 2
- E. inflamatorias crónicas (lupus, AIJ....)

\*Objetivo: conseguir un cLDL colesterol inferior a 130 mg/dl

- Grado 3 (riesgo medio)

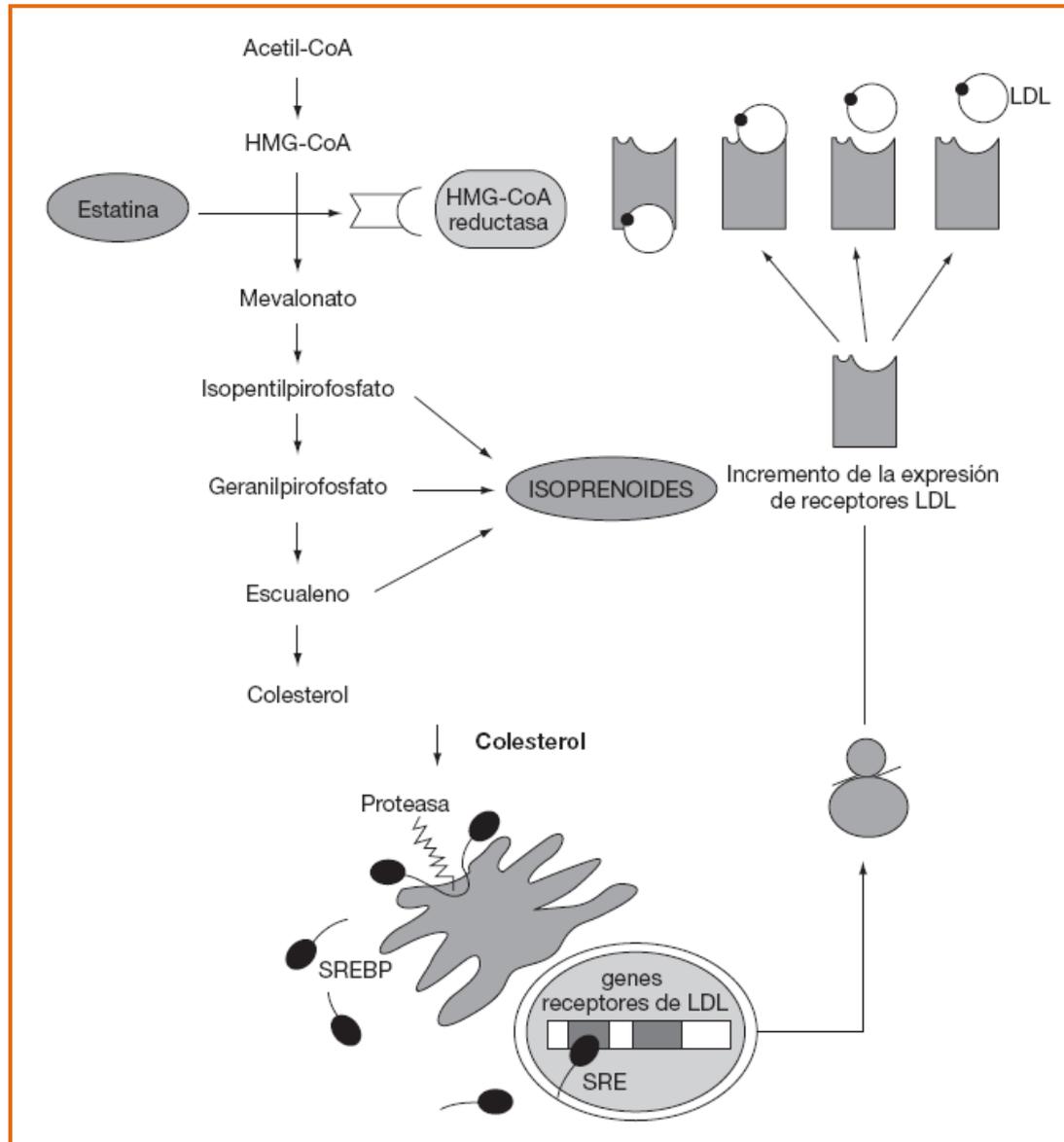
- Tras tratamiento de cáncer infantil
- Cardiopatías congénitas
- Enfermedad de Kawasaki sin afectación de coronarias

\*Objetivo: conseguir un cLDL colesterol inferior a 160 mg/dl

# Estatinas

- Inhibidores de la síntesis intracelular de colesterol (por inhibición de la HMG-CoA reductasa)
- La disminución de la síntesis de colesterol se acompaña de una sobreexpresión de los receptores de LDL
- **En la actualidad se consideran fármacos de primera línea.**
- En pediatría la indicación mas importante es la HF

## Mecanismo de acción de las estatinas



# Edad de inicio: ¿Cuánto antes mejor?

- A favor :
  - Hay una relación entre la edad de inicio del tratamiento con estatinas y la progresión del grosor íntima-media carotídeo en adolescentes y adultos jóvenes con HF monogénica
  - Fenómeno de “tracking”
- En contra:
  - El colesterol juega un papel importante en la síntesis de hormonas esteroideas y en la mielinización y composición de las membranas celulares
- **Edad: niños a partir de los 10 años en niños y preferiblemente en niñas después de la menarquia**
- **Contraindicadas durante el embarazo**

# Estatinas

- Hasta la actualidad han sido aprobadas por la **FDA** para su uso pediátrico
  - lovastatina
  - simvastatina
  - pravastatina
  - **atorvastatina**
- Se recomienda iniciarlo en dosis bajas, en toma única diaria ( preferentemente al acostarse)

# Estatinas (AEP)

- **Atorvastatina**
  - Dosis recomendada de 10 a 20 mg/día
  
- **Pravastatina**
  - Dosis recomendada 10-20 mg/ día hasta los 13 años de edad
  - 10-40 mg/día entre los 14 y los 18 años

# Estatinas: efectos adversos

- Trastornos gastrointestinales
- Elevación de las aminotransferasas hepáticas
- Elevación de la creatinfosfocinasa (CK)
- Mialgias
- Episodios de rabdomiolisis (sobre todo con la ingesta concomitante de fármacos que se metabolizan mediante la vía del citocromo P-450)

# Tratamiento con estatinas: Controles I

- Antes de iniciar el tratamiento: Determinación basal de aminotransferasas y de CPK
  - Deben repetirse a las 4 semanas de iniciado el tratamiento junto con análisis de lipoproteínas
  - Suspensión del tratamiento
    - Si las CK se elevan 10 veces por encima del límite superior
    - Si las transaminasas se elevan 3 veces por encima del límite superior de la normalidad
    - Si aparecen síntomas indicativos de efectos adversos\*
      - Reevaluar clínica y analíticamente al paciente en 2 semanas
      - cuando desaparezcan las alteraciones el tratamiento puede reiniciarse con vigilancia estrecha

## Tratamiento con estatinas: Controles II

- Si no aparecen incidencias y se logran los objetivos se recomiendan nuevos controles a las 8 semanas y tres meses
- Si no se alcanzan los objetivos, se duplica la dosis y se repiten controles en 4 semanas. Continuar aumentando la dosis de forma progresiva hasta que
  - Se llegue a la dosis máxima
  - Se alcancen los objetivos o
  - Aparezcan signos de toxicidad

## Tratamiento con estatinas: Controles III

- Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento se aconsejan controles cada 3 - 6 meses.
  - Valoración analítica (perfil lipídico, AST, ALT y CPK)
  - Monitorización del crecimiento y maduración sexual
  - Seguimiento del resto de los aspectos del tratamiento de la hipercolesterolemia.
- Recordar su contraindicación con la gestación

# Resinas fijadoras de ác. biliares:

- Colesteramina y colestipol.
  - Se unen a los ác. biliares en el intestino y reducen su reabsorción enterohepática, incrementando la utilización hepática del colesterol para la síntesis de nuevos ac. biliares.
  - Reducen el colesterol total y cLDL colesterol entre un 15-20%
  - No tiene efecto significativo sobre el cHDL y sobre los TG (a veces incrementan estos últimos)

# Resinas fijadoras de ác.biliares

- Sus efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales:
  - Dolor abdominal, náuseas, meteorismo y estreñimiento
  - El cumplimiento a largo plazo por parte de los niños es malo (mal sabor, no son fáciles de administrar, trastornos digestivos...)
  - Interfieren con absorción de vit. liposolubles y ácido fólico por lo que algunos recomiendan su suplementación

# Dosificación

- La cantidad administrada en cada dosis es de 4 g de colestiramina o 5 g de colestipol
- El número de dosis dependerá de la cifra de colesterol

Número de dosis diarias	CT (mg/dl)	cLDL (mg/dl)
1	<245	<195
2	245–300	195– 235
3	301–345	236–280
4	> 345	

# Inhibidores de la absorción de colesterol: ezetimiba (Ezetrol)

- Impide la absorción intestinal del colesterol y de los fitosteroles
- Ficha técnica: Niños 9-17 años (experiencia limitada). No se recomienda en < 10 años (falta de datos)
- Perfil tolerancia y seguridad bueno
- Se ha utilizado (fuera de etiqueta) en la HFM monocigóta y sitosterolemia

# Niacina y fibratos

- Niacina
  - incrementa los niveles de HDL y reduce la producción hepática y la liberación de VLDL
  - uso restringido HF homocigota y al niño que ha sufrido un AVC
- Fibratos
  - acción : disminuye Tg y aumenta cHDL
  - aunque se han usado en niños faltan datos acerca de su seguridad

# Hiperlipemias primarias<sup>1ª</sup>

- Hipercolesterolemia (fenotipo IIa)
  - Hipercolesterolemia familiar monogénica
  - Deficit familiar apo B100
  - Hipercolesterolemia poligénica
- Hipertrigliceridemias (fenotipo I,IV,V)
  - Def. lipoproteinlipasa
  - Def. familiar apo CII
  - Def. lipasa hepática
  - Hipertrigliceridemia familiar
- Hiperlipemias mixtas (fenotipo IIb,III)
  - Disbetalipoproteinemia familiar
  - Hiperlipemia familiar combinada

# Fenotipo

FENOTIPO	CARACTERÍSTICAS
Tipo I	↑QM HiperTG
Tipo IIA	↑LDL Hipercolesterolemia
Tipo IIB	↑LDL ↑VLDL Hipercol+ hiperTG
Tipo III	↑IDL Hipercol+HiperTG
Tipo IV	↑VLDL HiperTG
Tipo V	↑QM ↑VLDL HiperTG

# Hipercolesteromias primarias

- Hipercolesterolemia familiar monogénica
- Defecto de apoproteína B100
- Hiperlipemia familiar combinada
- Hipercolesterolemia familiar poligénica

# Hipercolesterolemia familiar (HF)

- Enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante
- Es la dislipemia monogénica más frecuente
  - 1/500 individuos en su forma heterocigota
  - 1/1.000.000 en su forma homocigota
- Mutación en el gen que codifica la síntesis del receptor para la LDL

# Perfil lipídico de HF

- Formas heterocigotas
  - CT oscila entre 250-400 mg/dl
  - LDL 160-300 mg/dl
- Formas homocigotas
  - CT oscila entre 650-1000 mg/dl
- Los TG suelen ser normales
- Lp(a) elevada da un peor pronóstico

# Clinica (HF)

- Formas heterocigotas
  - Los xantomas aparecen a partir de los 20 a
  - Placas de ateroma después de los 30 años
- Formas homocigotas
  - Los xantomas aparecen entre los 3-4 años
  - Afectación coronaria en la infancia





# Diagnóstico molecular de HF

- Es laborioso y costoso
- Lipochip: se basa en la técnica de amplificar por PCR varias zonas del gen del receptor de LDL tras haber extraído el DNA a partir de sangre total.
- Diagnóstico molecular (ADN) es importante porque el riesgo coronario distinto según el tipo de mutación

# Criterios diagnósticos de la HCF heterocigota (programa internacional de la OMS)

	<b>Punt.</b>
▪ <b>Historia familiar</b>	
a) Familiar de 1º grado con enf.coronaria y/o vascular precoz	1
b) Familiar de 1º grado con cLDL $\geq$ 210 mg/dl	1
c) Familiar de 1º grado con xantomas y/o arco corneal	2
d) Paciente de <18 años con cLDL $\geq$ a 150 mg/dl	2
▪ <b>Historia personal</b>	
a) Antecedentes de enfermedad coronaria precoz	2
b) Antecedente de enf vascular periférica o cerebral precoz	1
▪ <b>Examen físico</b>	
a) Xantomas tendinosos	6
b) Arco corneal antes de los 45 años	4
▪ <b>Análisis en ayunas con TG &lt;200 mg/dl</b>	
• cLDL igual o > 330 mg/dl	8
• cLDL 250-329 mg/dl	5
• cLDL 190-249 mg/dl	3
• cLDL 155-189 mg/dl	1

**Diagnóstico:** cierto < o = 8 puntos; probable 6-7 puntos; posible 3-5 puntos

# Tratamiento

- Estatinas: son tanto más efectivas cuanto mayor sea el nº de receptores de LDL conserve el paciente
- Si no responde se añade colestiramina y ác. nicotínico
- Si no hay respuesta a la triple terapia
  - Aféresis de LDL (en las formas homocigotas)
  - Transplante hepático

# Déficit familiar de Apo B-100

- La alteración afecta al gen de la Apo B que está localizado en el cromosoma 2
- La mutación génica modifica la estructura primaria de la ApoB impidiendo la interacción del c-LDL colesterol con su receptor
- Clínica similar a la HF

# Hipercolesterolemia poligénica

- Frecuencia elevada: 4-5% población general
- Agregación familiar
- Perfil lipídico:
  - colesterol moderadamente elevado, TG normales
- Asintomática no hay depósitos de colesterol a nivel cutáneo (xantomas, xantelasmas)

## Característiques de les diferents formes d'hipercolesterolèmia familiar

	HF	ApoB-100	HFC	HFP
Edat inici	Naixement	Naixement	Pubertat	>20 anys
Colesterol (mg/dl)	HMZ>650 HTZ 250-450	250-450	250-450	260-350
Lipoproteïnes elevades	LDL	LDL	LDL i VLDL	LDL
Xantomes tendinosos	Si	Si	No	No
Clínica ateromatosi coronària (anys edat d'inici)	HMZ<20 HTZ 30-50	>40	>40	>60
Antecedents familiars	50%	50%	50%	10%
Associacions	No	No	Si	No
Defecte molecular	mutació r-LDL	Mutacions gen ApoB-100	No trobat	No trobat (polimorfismes)

**HF:** hipercolesterolemia familiar. **HFC:** hiperlipèmia familiar combinada; **HFP:** hipercolesterolemia poligènica

*Soler P, Porcel R, Virós A, Perramon X, Yeste D, Castelló F.*

**Nen de tres anys amb xantomes i cardiomegàlia. *Pediatr Catalana* 2002; 62: 291-297**



# Hiperlipoproteinemias mixtas

- DISBETALIPOPROTEINEMIA
- HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA
- DEFICIT DE LIPASA HEPATICA

# Disbetalipoproteinemia familiar

- Poco frecuente
- Herencia autosómica recesiva
- Mutación de la Apo E
- Cursa con elevación de colesterol y TG
- Clínica:
  - dolor abdominal recurrente
  - pancreatitis
  - Xantomas en palma de manos y espacios interdigitales

# Hiperlipemia familiar combinada

- Herencia autosómica recesiva
- Frecuencia población 1%
- Patrón lipídico variable
  - Elevación aislada de colesterol (fenotipo IIa)
  - Elevación aislada de triglicéridos (fenotipo IV)
  - Elevación mixta (colesterol y TG) (fenotipo IIb)
- Etiología desconocida

# Déficit de lipasa hepática

- Muy rara
- Defecto radica en la ausencia de actividad de este enzima, con actividad de lipoproteinlipasa normal.
- Cursa con elevación del colesterol y TG
- Clínica : desde asintomáticos hasta clínica similar a la disbetalipoproteinemia

# Hipertrigliceridemias

# Hipertrigliceridemias

- La hipertrigliceridemia en la infancia es un trastorno poco frecuente
- En adultos es un factor independiente de arteriopatía coronaria
- La hipertrigliceridemia extrema se asocia a aumento del riesgo de pancreatitis aguda

# Hipertrigliceridemias

- Hipertrigliceridemia familiar
- Hiperquilomicronemia familiar
  - déficit familiar de lipoproteinlipasa
  - déficit familiar de apo CII

# Hiperquilomicronemia familiar o Déficit de lipoproteinlipasa

- Muy poco frecuente: 1/1.000.000
- Herencia autosómica recesiva
- Anomalía en la síntesis o actividad de la enzima lipoproteinlipasa
- Acúmulo de quilomicrones y Tg con cifras >1000 mg/dl
- Se diagnostica en la infancia por la presencia de dolor abdominal recurrente y pancreatitis

# Hipertrigliceridemia familiar

- Prevalencia en población general 0,2-0,3%
- Herencia autosómica dominante
- Mutaciones heterocigotas inactivantes del gen de la lipoproteinlipasa
- Aumento aislado de los Tg a cifras entre 200-500 mg/dl
- La clínica depende de la cifra de Tg
  - Asintomáticos en las formas leves
  - Dolores abdominales recurrentes y pancreatitis en las formas graves

# Tratamiento hipertrigliceridemias

- Modificaciones del estilo de vida
  - Dieta:
    - Disminución ingesta de grasa saturada, colesterol, ac. Grasos de cadena larga, azúcar refinado, sacarosa
  - Aumento de la actividad física
- Ac grasos omega 3
  - Omacor: adultos 2-3 gr al día
    - ficha técnica no se recomienda en niños
- Fibratos

## Hipertrigliceridemia

TG > 1,5 mmol/L

TG > 130 mg/dl

TG 1,5-5,0 mmol/L  
TG 130-445 mg/dl

TG 5-10 mmol/L  
TG 445-900 mg/dl

TG > 10,0 mmol/L  
TG > 900 mg/dl

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

Manlhiot C. et al. *Pediatrics* (Ed esp) 2009;67(2):87-94

TG 130 - 445 mg/dl

Modificaciones del estilo de vida durante 6 meses, considerar ácidos grasos  $\omega$ -3

TG-LDL o TC anormal, trasladar a la consulta de trastornos lipídicos

TG-LDL-TC en los límites normales

TG y colesterol no HDL, elevados

Sólo TG elevados

Colesterol no HDL, elevado

Añadir ácidos grasos  $\omega$ -3 y estatinas si es adecuado

Añadir ácidos grasos  $\omega$ -3

Añadir estatinas si es adecuado

Mantener el tratamiento y seguimiento anual

TG 445 - 900 mg/dl

Modificaciones del estilo de vida y ácidos grasos  $\omega$ -3 durante 6 meses

TG-LDL o TC anormal, trasladar a la consulta de trastornos lipídicos

TG-LDL-TC en los límites normales

TG y colesterol no HDL, elevados

Sólo TG elevados

Colesterol no HDL, elevado

Añadir estatinas si es adecuado; considerar los fibratos

Considerar los fibratos

Añadir estatinas si es adecuado

Mantener el tratamiento y seguimiento anual

TG > 900 mg/dl

Trasladar a la consulta de  
trastornos lipídicos

Añadir ácidos grasos  $\omega$ -3, fibratos y estatinas si es  
adecuado; en caso de Pancreatitis aguda: dieta absoluta  
e hidratación o plasmaféresis