

Tratamiento farmacológico de las hiperlipemias. Nuevas propuestas.



Tapia Ceballos L.

Servicio de pediatría. E.P. Hospital costa del sol autovía A-7, km. 187 - 29603. Marbella.

Dir. Corresp.: leotapiaceb@hotmail.com

Resumen: En la última década han sido publicados numerosos artículos sobre el tratamiento farmacológico de las hiperlipemias en la infancia, extendiéndose cada vez más la utilización de fármacos como las estatinas, la ezetimibe y los fibratos. Sin embargo, este hecho no se ha reflejado en las propuestas y guías de tratamiento recientemente recomendadas por diversas sociedades científicas, que siguen aconsejando retrasar el inicio de estos tratamientos hasta determinadas edades, ocasionando demoras probablemente excesivas. Se proponen nuevas formas de actuación, en las que la edad de los pacientes no sea un factor limitante a la hora de iniciar terapias que han demostrado su eficacia y creemos que también su seguridad.

Palabras claves: hipercolesterolemia, estatinas, hiperlipidemias, ezetimibe, fibratos, aterosclerosis

Farmacologic treatment of hyperlipidemia. New approaches.

Abstract: In the last decade a number of papers have been published regarding the pharmacologic treatment of hyperlipidemia in childhood. Drugs such as statins, ezetimibe and fibrates are being used in an increasing number of patients, although this wide use is not being reflected in the recommendations of recently published guidelines of different scientific societies. These, from our point of view, keep delaying the age of treatment to certain ages that cause an excessive delay in the commencement of treatment. We propose a different approach, in which the age of the patient should not be the limiting factor when starting therapies that have proven their efficacy and, in our opinion, also their safety.

Key words: hypercholesterolemia, statins, hyperlipidemia, ezetimibe, fibrates, atherosclerosis

Recibido: 22-10-2010 Aceptado: 05-03-2011

Vox Paediatrica 2011; XVIII(1):70-76

Introducción

Todos los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, obesidad, tabaquismo, hiperlipemias) tienen en común el hecho de que sus efectos perjudiciales sobre el organismo dependen tanto de la severidad del proceso como de su tiempo de actuación. Debido a esto, una vez conocidos es aconsejable iniciar el tratamiento lo más precozmente posible. Las hiperlipemias se clasifican en dos grupos: primarias y secundarias ⁽¹⁾. La epidemia de obesidad que afecta a todo

el mundo desarrollado es hoy en día la causa más frecuente de hiperlipemia, apareciendo en este caso asociada a otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión o alteraciones del metabolismo de la glucosa, cuya entidad más representativa es el síndrome metabólico ⁽²⁾. El tratamiento de inicio es la modificación de los hábitos dietéticos y el incremento de la actividad física aunque la experiencia muestra que son de difícil cumplimiento, influyendo en ello factores de muy diversa índole: nivel económico y social, ambos cón-

yuges trabajando fuera de casa, niños en comedores escolares, etc. En los pacientes con hiperlipemias genéticas, con valores muy altos de lipoproteínas como la hipercolesterolemia familiar monogénica o la hipertrigliceridemia familiar, incluso un buen cumplimiento produce reducciones insuficientes de los lípidos. Estos pacientes son los que más se beneficiarían de un tratamiento precoz, además de aquellos con una hiperlipemia secundaria a otras condiciones médicas como el trasplante de órganos, la infección por HIV, el lupus eritematoso sistémico o el síndrome nefrótico.

En estos casos, tal vez estaría indicado iniciar de forma simultánea el tratamiento dietético y el farmacológico, disponiendo en la actualidad de diversas opciones: estatinas, ezetimiba y fibratos. Sin embargo, es habitual un evidente retraso a la hora de utilizar dichos fármacos, ya que la baja edad de muchos de estos pacientes es considerada un factor limitante para su inicio. En la **Tabla I** pueden observarse las recomendaciones actuales para el tratamiento de las hipercolesterolemias en la infancia ⁽³⁾. En nuestra opinión son tres los datos a destacar:

a). Considerar a las estatinas como fármacos de primera elección en sustitución de las resinas, poco eficaces y mal toleradas.

b). Reducir la edad recomendada para su inicio de los 10 a los 8 años. Esto ha originado un “tormentoso debate”, como bien expone un artículo recientemente publicado, en el sentido de considerarlo como “demasiado precoz” ⁽⁴⁾.

c). Aunque en el artículo se habla de la ezetimiba (fármaco reciente y como veremos posteriormente eficaz y seguro) en las recomendaciones de tratamiento no aparece contemplado su uso.

También, hace pocos meses, el Comité de Nutrición de la AEP, ha publicado una propuesta de abordaje terapéutico de las hipercolesterolemias, manteniendo los 10 años para varones y tras la menarquia para mujeres como edades recomendadas para el inicio del tratamiento con estatinas ⁽⁵⁾. Queda reflejada la utilidad de los fitosteroles o esteroides vegetales (componentes naturales de las plantas que se encuentran en aceites vegetales de consumo habitual como la soja, el girasol, el maíz y la oliva) para reducir los niveles de colesterol. En relación al uso de los ácidos grasos ω -3 para reducir los niveles de triglicéridos, los datos son considerados escasos, aunque se mencionan algunos estudios realizados.

Una propuesta para el manejo terapéutico de las hipertrigliceridemias en la infancia ha sido también recientemente publicada. Destaca el hecho de que la edad del paciente no es un factor limitante a la hora de iniciar el tratamiento farmacológico, siendo solo determinantes las cifras de triglicéridos y la respuesta inicial al tratamiento dietético ⁽⁶⁾.

Tabla I. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia en niños y adolescentes.

A) Recomendaciones originales de la National Cholesterol Education Program

1. Considerar tratamiento farmacológico en niños \geq 10 años (generalmente esperar hasta la menarquia en niñas) tras al menos 6-12 meses de dieta baja en grasa y colesterol.
2. Considerar tratamiento farmacológico si:
 - LDL permanece \geq 190 mg/dL, ó
 - LDL permanece \geq 160 mg/dL, yExiste historia familiar de enfermedad cardiovascular temprana (<55 años)
Hay otros 2 o más factores de riesgo en el niño tras intentar controlar dichos factores.
3. Metas terapéuticas:
 - Mínima, LDL < 130 mg/dL
 - Ideal, LDL < 110 mg/dL

B) Modificaciones actuales

1. Si hay sobrepeso u obesidad junto a anomalías de los lípidos, efectuar screening de otros aspectos del síndrome metabólico.
2. Para niños que cumplen criterios para iniciar tratamiento farmacológico, se recomienda una estatina como tratamiento de primera línea. Considerar el inicio de tratamiento a partir de los 8 años de edad.
3. En niños con anomalías lipídicas de alto riesgo, la presencia de factores de riesgo adicionales pueden determinar el descender los puntos de corte de LDL para iniciar el tratamiento y los valores diana perseguidos. Estos factores de alto riesgo pueden incluir: a) sexo masculino b) fuerte historia familiar de enfermedad cardiovascular temprana y c) presencia asociada de otras alteraciones lipídicas como niveles bajos de HDL-C o altos de TG, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico, síndrome nefrótico, hipertensión, tabaquismo, otras enfermedades asociadas a riesgo arteriosclerótico tales como diabetes, HIV, lupus, trasplante, supervivientes de cáncer infantil.

El proceso arterioesclerótico en niños

La historia natural, es decir sin tratamiento, de la hipercolesterolemia familiar conduce a la aparición precoz de cardiopatía isquémica, habitualmente a partir de la cuarta década de vida. Parece justificado pensar que este proceso se inicia ya en los primeros años de vida, habiendo estudios que han constatado este hecho ⁽⁷⁻¹¹⁾. Los estudios anatomopatológicos aunque útiles, se ven limitados por la baja mortalidad existente entre pa-

cientes pediátricos y por el escaso rigor con el que se pueden determinar los factores de riesgo en los sujetos autopsiados. Se requieren por lo tanto métodos no invasivos para medir in vivo la presencia y progresión de las lesiones arterioescleróticas, habiéndose desarrollado en los últimos años dos:

a). Estudio de anomalías en la estructura vascular: La medición del grosor del complejo íntima-media (GIM) en localizaciones estandarizadas de las arterias carótidas como indicador de afectación vascular arteriosclerótica. Este grosor aumenta a medida que aumentan los factores de riesgo cardiovascular y algunos autores han observado que el incremento de los niveles de C-LDL puede predecir el GIM en jóvenes adultos ⁽⁸⁾.

b). Estudio de anomalías en la función vascular: La dilatación mediada por flujo (DMF), que permite establecer las propiedades funcionales de las arterias incluyendo las propiedades mecánicas tales como rigidez y distensibilidad, y las propiedades adaptativas tales como la vasodilatación en respuesta a un estímulo, posibilitando el estudio de las fases más tempranas de la arterioesclerosis ⁽¹²⁾.

Algunos trabajos han mostrado una alteración de ambos parámetros en niños con hipercolesterolemia familiar, siendo muy relevante el dato de que el tratamiento con estatinas puede revertir considerablemente estos fenómenos, mejorando el DMF y reduciendo la progresión del GIM ⁽¹³⁾. Es más que probable que la posibilidad de reversión de estos fenómenos se vea disminuida con los años de evolución del proceso, por lo que un tratamiento precoz sería fundamental.

Fármacos hipolipemiantes

Estatinas: disminuyen la síntesis endógena de colesterol mediante inhibición competitiva de la enzima HMG-CoA reductasa. Ocupan una porción del receptor bloqueando la unión del sustrato al lugar de actividad enzimática ⁽¹⁴⁾. Los principales efectos adversos encontrados han sido gastrointestinales (estreñimiento, diarrea, meteorismo, dolor abdominal y dispepsia), musculares (mialgias, rabdomiolisis), hepáticos (elevación de enzimas hepáticas), cefaleas, astenia, rash cutáneos, prurito y trastornos del sueño. El más alarmante es la rabdomiolisis, cuyo riesgo se incrementa si estos fármacos se dan conjuntamente con otros también metabolizados vía citocromo P450 como la ciclosporina, eritromicina, itraconazol, ketoconazol, ácido nicotínico y fibratos, especialmente gemfibrozil. Salvo la pravastatina y la rosuvastatina, todas las demás son metabolizadas por dicha enzima. Su lenta incorporación al arsenal terapéutico pediátrico, sobre todo en pacientes prepuberales, se debe al hecho de que el colesterol es un componente esencial de la estructura celular; un precursor de las hormonas esteroideas, de los metabolitos de la vitamina D y de los ácidos biliares, además de un factor primordial en la mielinización

y crecimiento cerebral, lo que ha contribuido a crear incertidumbres sobre sus posibles efectos sobre los procesos fisiológicos del crecimiento y pubertad. Sin embargo se han publicado revisiones sobre su utilización en la infancia, concluyendo que a la vez de seguras, son muy eficaces ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Una guía para su uso en niños pueden verse en la **Tabla II** ⁽³⁾.

Ezetimiba: se fija a las microvellosidades del intestino delgado inhibiendo selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados, reduciendo su paso hacia el hígado. Los principales efectos adversos encontrados, leves y pasajeros, han sido gastrointestinales (*diarrea y dolor abdominal*) y cefalea. Cuando se asocia con estatinas pueden aparecer astenia, estreñimiento, flatulencia y mialgias musculares (*todos ellos efectos adversos de las estatinas utilizadas en monoterapia*). Posiblemente, por su mecanismo de acción y la casi ausencia de efectos adversos, va a ir sustituyendo paulatinamente a las resinas, mucho peor toleradas y menos eficaces. Su uso tanto en monoterapia como en asociación con estatinas ya se ha demostrado eficaz y seguro durante la infancia ⁽¹⁸⁻²²⁾. La dosis administrada ha sido de 10 mg al día, la misma que en adultos. Su empleo en niños no ha sido aún autorizado por la FDA, si bien su ficha técnica contempla su uso en mayores de 10 años.

Fibratos: son sustancias químicas derivadas del ácido fibríco. Actúan estimulando los receptores nucleares denominados “**receptores activados de proliferación de los peroxisomas**” en concreto los alfa, dando lugar a un aumento del catabolismo de las partículas ricas en TG y a una disminución plasmática de las concentraciones de VLDL y TG. Producen un aumento de C-HDL y una disminución moderada del C-LDL. Los más utilizados son el bezafibrato y el fenofibrato. Los principales efectos adversos encontrados han sido gastrointestinales (*anorexia, sensación de opresión del estómago, náuseas, elevación de transaminasas*), dermatológicos (*erupción cutánea, prurito, urticaria*), hematológicos (citopenias), musculares (mialgias, debilidad muscular, calambres musculares y aumentos considerables de la CPK) y neurológicos (cefalea). Recientemente ha sido publicada una propuesta de manejo de la hipertrigliceridemia durante la infancia en la que ocupan un papel primordial ⁽²⁾. En dicho trabajo el rango de edad de los sujetos tratados fue desde el nacimiento hasta los 18 años, sin que se hayan observado efectos adversos importantes. También han sido utilizados en menores de 5 años con el síndrome de Byler (*colestasis familiar intrahepática*) ⁽²³⁾. Su empleo en niños no ha sido aún autorizado por la FDA. Las dosis utilizadas han sido: bezafibrato (400-600 mg/día), fenofibrato (100-300 mg/día) y gemfibrozil (600-1200 mg/día).

Consideraciones sobre “Storm over statins”

Como hemos mencionado anteriormente, las nuevas recomendaciones de la Academia Americana de Pe-

Tabla II. Recomendaciones para el uso de estatinas en niños y adolescentes**Selección de pacientes**

1. Iniciar siguiendo los criterios actuales (ver tabla 4)
2. La edad y nivel de LDL al cual iniciar el tratamiento con estatinas puede verse influido por otros factores de riesgo cardiovascular, así como por la presencia de xantomas cutáneos.
3. En general, no empezar hasta los 10 años de edad en varones y preferentemente hasta la menarquia en niñas. Idealmente estadíos de Tanner ≥ 2
4. Asegurarse de que no existen contraindicaciones para el tratamiento con estatinas (enfermedad hepática importante, paciente HIV en tratamiento con inhibidores de proteasas o azoles, adolescentes embarazadas...)

Inicio y dosificación

1. Empezar con la dosis más baja una vez al día, generalmente al acostarse. Medir niveles basales de CPK, ALT y AST.
2. Instruir al paciente para que comunique cualquier efecto adverso, sobre todo las molestias musculares, de forma inmediata.
3. Advertir sobre interacciones con otros fármacos, sobre todo eritromicina, ciclosporina, medicación frente a HIV, algunos antifúngicos, etc.
4. La meta es conseguir niveles de LDL: mínimo <130 mg/dL, ideal: <110 mg/dL
5. Tras 4 semanas de tratamiento, determinar: perfil de lipoproteínas en ayunas, CPK, ALT, AST. Nos debe preocupar si:
 - CPK 10 veces por encima del límite superior de la normalidad (considerar la posible influencia de ejercicio físico intenso)
 - ALT o AST tres veces por encima de la normalidad.
6. Si se consiguen los valores diana de LDL y no hay anomalías de laboratorio, continuar el tratamiento y repetir control analítico a las 8 semanas y a los 3 meses.
7. Si hay anomalías de laboratorio o aparecen síntomas, suspender temporalmente el fármaco y repetir analítica en 2 semanas. Cuando los valores retornen a la normalidad, el fármaco puede reiniciarse con monitorización estrecha.
8. Si no se alcanzan los valores diana, doblar la dosis, y repetir la analítica a las 4 semanas. Continuar aumentando la dosis de forma progresiva hasta la dosis máxima recomendada, hasta conseguir niveles diana de LDL o aparición de signos de toxicidad.

Seguimiento

1. Monitorizar crecimiento (peso, talla, índice de masa corporal, estadío de Tanner).
2. Monitorizar perfil de lipoproteínas en ayunas, CPK, ALT y AST cada 3-6 meses.
3. Insistir al paciente sobre medidas dietéticas e informar sobre otros factores de riesgo tales como sobrepeso, sedentarismo, tabaquismo.

diatría publicadas en el 2007 originaron un amplio debate, sobre todo en relación al descenso de la edad a la cual puede iniciarse el tratamiento (de los 10 a los 8 años de edad). De la lectura detallada del artículo que refleja dicha polémica destacamos ⁽⁴⁾:

- Expone el temor a los efectos adversos que podría producir un marcado descenso en los niveles de colesterol (para ello nos recuerdan el Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, causado por una alteración genética en la síntesis de colesterol, presente ya desde el periodo embrionario y que presenta niveles en ex-

tremo bajos de colesterol). Podría inducir a pensar que el tratamiento con estatinas va a producir una deplección casi total de colesterol, cuando lo que se persigue es una normocolesterolemia. Además, los primeros años de vida no son comparables al periodo embrionario. En este punto añadir que, en la forma heterocigota de la hipobetalipoproteinemia familiar, que es un trastorno genético que da origen a niveles anormalmente bajos de apoproteína B, CT y LDL-CT desde edades tempranas, los pacientes se encuentran asintomáticos. Incluso en las formas ho-

mocigóticas de esta enfermedad, los posibles trastornos neurológicos asociados (vértigos, migraña, ataxia, degeneración retiniana, etc) son atribuidos al déficit de vitaminas A y E, no a los niveles bajos de colesterol ⁽²⁴⁾.

- Refleja una gran preocupación por el hecho de que se generalice un tratamiento excesivamente farmacológico de la obesidad: aspirina para la hipercoagulabilidad, metformina para la resistencia a la insulina, antihipertensivos para la hipertensión y ahora estatinas para la hipercolesterolemia. Temen que pueda darse una relajación en la instauración de estrategias eficaces de medicina preventiva y salud pública, cuya finalidad sería la modificación de los hábitos de vida (dieta, ejercicio, etc), esenciales en la lucha contra la obesidad que es la causa principal de hiperlipemias. Aunque no se puede más que compartir dicha preocupación, no hay que olvidar que los pacientes con hipercolesterolemias genéticas no suelen asociar obesidad y que tanto la dieta como las resinas se han mostrado ineficaces, por lo que en este grupo podría estar indicado un inicio precoz del tratamiento.

Nuevas propuestas

Con todo esto en mente, analizamos algunos casos clínicos que se presentan en la práctica diaria, cuyo abordaje es complicado, sobre todo si se siguen las recomendaciones actuales

Caso 1: Niña de 5 años diagnosticada a los 2 años de edad de hipercolesterolemia familiar. Tras tratamiento dietético y abandono de las resinas por mala tolerancia presenta el siguiente perfil lipídico: CT: 415 mg/dl. C-LDL: 342 mg/dl. TG: 65 mg/dl. C-HDL: 60 mg/dl

Caso 2: Niño de 7 años remitido por hipertrigliceridemia. Una madre y hermana de 16 años en tratamiento con fenofibrato. Analítica: CT: 153 mg/dl. TG: 2000 mg/dl. C-HDL: 20 mg/dl.

En ambos casos, siguiendo las recomendaciones actuales, poco podríamos hacer por estos pacientes. En la niña, no estaría recomendado el uso de estatinas hasta los 8 años de edad ⁽³⁾ o hasta la menarquia ⁽⁵⁾, significando una demora de entre 6-12 años para el inicio de una terapia eficaz. En el niño, al no estar aprobado el uso de fibratos durante la infancia, habría que esperar hasta los 14 años, con una demora de 7 años en el inicio del tratamiento. En caso de decidirnos a iniciarlo, en ambos casos deberíamos solicitar su uso bajo el concepto de "prescripción fuera de ficha técnica" (para prescribir fármacos en indicaciones no incluidas en su ficha técnica pero ya aprobados en otras indicaciones u otros grupos de edad), que requiere el consentimiento informado de los padres ante testigo.

A pesar de ello, no pocos pacientes con cuadros similares están en tratamiento farmacológico, ya que sus pediatras consideran que los beneficios del mismo superan a los riesgos, derivados estos tanto de los posibles efectos adversos de los fármacos como de la progresión del proceso arteriosclerótico. Aunque ha existido una reticencia general al uso de fármacos para tratar las dislipemias en los niños, se va incrementando la evidencia que sugiere una efectividad y seguridad a corto y medio plazo similares a las del adulto.

Proponemos por lo tanto protocolos en los que la edad de los pacientes no sea el factor decisivo a la hora de iniciar o no el tratamiento. Tras la ineficacia de la dieta, el tratamiento de elección va a depender del perfil de lípidos y sus niveles, de los factores de riesgo asociados y fundamentalmente, de la patología de base. Mención especial merecen aquellos pacientes afectados de hiperlipemias de origen genético, resistentes a las medidas dietéticas y por ello candidatos a un inicio lo más precoz posible. Los objetivos serían conseguir niveles de C-LDL por debajo de 130 mg/dl y de TG inferiores a 150 mg/dl.

La siguiente propuesta es orientadora, siendo el médico responsable quien, teniendo en cuenta todo lo anteriormente mencionado, decidirá la opción más adecuada.

– **Hipercolesterolemia:** dependiendo de los niveles pueden utilizarse esteroides vegetales, ezetimiba o estatinas. Una propuesta de partida sería:

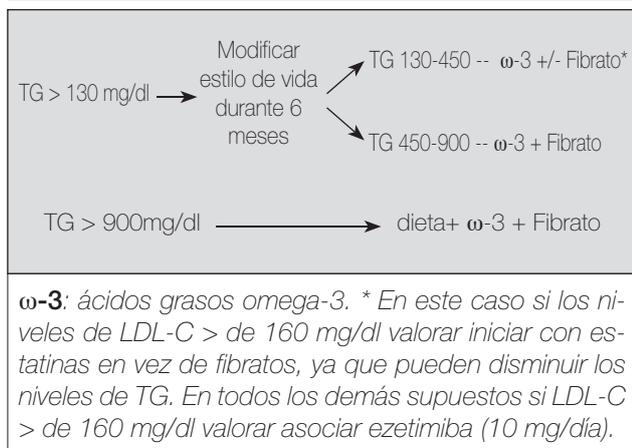
- Si C-LDL entre 130-200 mg/dl iniciar tratamiento con esteroides vegetales
- Si C-LDL entre 200-250 mg/dl asociar esteroides y ezetimiba (10 mg/día)
- Si C-LDL mayor de 250 mg/dl asociar esteroides y estatinas (nosotros utilizamos atorvastatina 10 mg/día al acostarse)

– **Hipertrigliceridemia:** dependiendo de los niveles pueden utilizarse ácidos grasos omega 3 o fibratos (nosotros utilizamos fenofibrato) (ver figura 1) ⁽⁶⁾. Con niveles de TG > 900 mg/dl debe instaurarse sin demora por el alto riesgo de pancreatitis. En caso de TG entre 450-900 mg se iniciará tras un tratamiento dietético ineficaz

– **Hiperlipemia mixta:** si el primer objetivo es la reducción de C-LDL comenzar con una estatina (recordar que pueden reducir los triglicéridos y aumentar el C-HDL). Para aumentar la reducción de TG pueden asociarse con ácidos grasos omega 3. Si el primer objetivo es disminuir los niveles de TG puede comenzarse con un fibrato (recordar que pueden reducir los niveles de C-LDL).

Como normas generales señalaríamos:

- No abandonar en ningún momento las medidas dietéticas-sanitarias iniciadas

Figura 1. Propuesta de tratamiento de la hipertrigliceridemia


- Conceder al menos 4 meses a cada una de las terapias iniciadas antes de realizar modificaciones. Si tras ese periodo no son efectivas pasar al escalón superior.
- En caso de que con la dosis inicial de estatinas no se alcancen los objetivos marcados, asociar ezetimiba antes de aumentar la dosis.
- Por el momento, salvo en casos extremos, no asociar estatinas y fibratos.
- Evitar la asociación de estatinas con los fármacos antes mencionados, en especial con la eritromicina, de uso frecuente en edad pediátrica.
- Para la monitorización del tratamiento con cualquiera de estos fármacos (*estatinas, fibratos y ezetimiba*), seguir las recomendaciones que se recogen en la tabla I, ya que los efectos adversos de todos ellos son similares, con especial vigilancia de transaminasas y enzimas musculares.

Para finalizar, manifestar que esta no es más que una propuesta de las muchas que podrían plantearse. Es muy probable que a muchos pediatras les parezca discutible y que no la compartan. Sin embargo, puede ser un buen punto de partida para establecer un debate a nivel nacional que nos conduzca a diseñar un estudio multicolaborativo que, a la vez que avale la seguridad de estas propuestas, resuelva la intranquilidad que nos causa a muchos de nosotros el hecho de dejar sin tratamiento durante algunos años a pacientes por los que pensamos, “podríamos hacer algo más”.

Bibliografía

1. McCrindle BW. Hyperlipidemia in children. *Thrombosis Research* 2006;118(1):49-58
2. Tapia Ceballos L. Síndrome Metabólico en la infancia. *An Pediatr (Barc)* 2007;66(2):159-166
3. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, 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;115:1948-1967.

4. Ferranti S, Ludwig DS. Storm over statins. The controversy surrounding pharmacologic treatment of children. *N Eng J Med* 2009; 359: 1309-1312.

5. Morais Lopez A, Lama More RA, Dalmau Serra J y Comité de Nutrición de la AEP. Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. *An Pediatr (Barc)* 2009;70(5):488-496

6. Manlhiot C, Larsson P, Gurofsky RC, Smith RW, Fillingham C, Clarizia NA, et al. Spectrum and management of hypertriglyceridemia among children in clinical practice. *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):458-65

7. de Jongh S, Lilien MR, Bakker HD, Hutten BA, Kastelein JJP, Stroes ESG. Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002;163:193-197

8. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2004;363:369-370.

9. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking: a preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA* 1990;264:3018-3024.

10. Newman WP III, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1986;314:138-144.

11. Li S, Chen W, Srinivasav SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003;290:2271-2276.

12. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assesment of endothelial flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-265.

13. de Jongh S, Lilien MR, Roodt J, Stroes ESG, Bakker HD, Kastelein JJP. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2117-2121.

14. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductasa. *Science* 2001; 292:1160.

15. Rodenburg J, Visser MN, Trip MD, Wiegman

A, Bakker HD, Kastelein JJP. The spectrum of statin therapy in hyperlipidemic children. *Seminars in Vascular Medicine* 2004;4 (4):313-320.

16. Arambepola C, Farmer AJ, Perera R, Neil HAW. Statin treatment for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2006. Nov 9.

17. Tapia Ceballos L, Picazo Angelín B, Ruiz García C. Uso de estatinas durante la infancia. *An Pediatr (Barc)* 2008;68(4):385-92.

18. Yeste D, Chacón P, Clemente M, Albisu MA, Gussinyé M, Carrascosa A. Ezetimibe as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22(6):487-492.

19. Clauss S, Wai KM, Kavey RE, Kuehl K. Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2009;154(6):869-872.

20. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105:2469-2475.

21. Lin S, Olsson AG, Eriksson M, Rudling M, Eggertsen G, Angelin B. Autosomal recessive hypercholesterolemia: normalization of plasma LDL cholesterol by ezetimibe in combination with statin treatment. *Journal of Internal Medicine* 2004;256:406-412.

22. Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C, Bojunga S, Rossig L, Heeschen C, Dimmeler S, et al. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: clinical evidence for "pleiotropic" functions of statin therapy. *Eur Heart J* 2006;27:1182-1190.

23. Nagasaka H, Yorifuji T, Hirano K, Ota A, Toyama-Nakagawa Y, Takatani T, et al. Effects of bezafibrate on dyslipidemia with cholestasis in children with familial intrahepatic cholestasis-1 deficiency manifesting progressive familial intrahepatic cholestasis. *Metabolism* 2008;58(1):48-54.

24. Blanco-Rodríguez M, Muñoz-Calvo M^aT, Martos Moreno GA, Abad-Pérez E y Argente-Oliver J. Hipobetalipoproteinemia familiar secundaria a mutación en el gen de la apolipoproteína B. *An Pediatr (Barc)* 2007;66(5):535-537.