

Utilidad de las estatinas en el tratamiento de la hipercolesterolemia en niños

MARÍA LEGARDA Y JAIME DALMAU

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.
dalmau_jai@gva.es; malegda@yahoo.es

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad autosómica dominante que afecta a la función del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Esta enfermedad, caracterizada por la presencia de altas cifras de colesterol total y LDL presentes ya en la infancia, se asocia a un importante riesgo cardiovascular y afecta aproximadamente a 1 de cada 500 individuos en su forma heterocigota.

Hay diferentes fármacos para el manejo de esta enfermedad, de entre los cuales sólo las resinas y las estatinas están aprobadas por la Food and Drug Administration estadounidense para su uso en pediatría.

Las resinas consiguen reducciones poco importantes en el colesterol total y LDL (aproximadamente del 15%), se asocian a un mal cumplimiento (principalmente en relación con su mal sabor) y no están exentas de efectos secundarios como estreñimiento, vómitos, náuseas y disminución de la absorción de vitaminas liposolubles¹. Por ello, desde su comercialización, las estatinas se han utilizado inicialmente en las formas graves de la enfermedad, en las que las resinas sólo habían demostrado una eficacia reducida²⁻⁴.

El objetivo de este trabajo es la revisión de la experiencia en el uso de las diferentes estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en niños y adolescentes.

Estatinas

Mecanismo de acción

La lovastatina es una de las primeras estatinas sintetizadas y, posteriormente, se obtuvieron la simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y cerivastatina.

Las estatinas inhiben competitivamente la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que cataliza el paso limitante en la síntesis de colesterol. La reducción de la concentración intracelular de colesterol provocada por estos inhibidores estimula la síntesis de receptores de LDL y su expresión en la superficie de los hepatocitos. Estos receptores captan las LDL y sus precursores (lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL] y sus remanentes) y disminuyen su concentración plasmática. Las estatinas pueden inhibir la síntesis hepática de la apolipoproteína B100 y disminuir la síntesis y la secreción de lipoproteínas ricas en triglicéridos. La disminución de la producción hepática y de la secreción de lipoproteínas explica el hecho de que la atorvastatina y la simvastatina sean capaces de disminuir el LDL en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, que carecen de receptores de LDL funcionantes⁵.

Efecto

Los estudios sobre la efectividad de estos fármacos se han realizado fundamentalmente en adultos. Todas las estatinas reducen el colesterol LDL (cLDL) en no menos del 20-35%. Este efecto es dependiente de la dosis y está en relación con el tipo de estatina utilizada. La estatina más eficaz es la atorvastatina, que a dosis de 80 mg/día consigue disminuciones de LDL de hasta el 55%⁵.

Las estatinas también reducen los triglicéridos y VLDL en un 10-30% de modo no proporcional a la dosis. Además, son capaces de actuar en las lesiones ateroscleróticas de ciertos vasos, en particular de los coronarios, disminuyen la velocidad de progresión de estas lesiones y, en ocasiones, logran invertir el estrechamiento de los vasos coronarios. Se están investigando los efectos antiinflamatorios de las estatinas y ya hay

Puntos clave

- La hipercolesterolemia familiar suele precisar tratamiento farmacológico, cuyas indicaciones aún no están bien establecidas.
- Antes de iniciar el tratamiento farmacológico, se aconseja la valoración de los nuevos factores de riesgo cardiovascular.
- Actualmente, las estatinas son los fármacos de primera línea, desplazando a las resinas.
- Hay una experiencia limitada en el uso de las estatinas en la edad pediátrica. Los estudios publicados muestran una reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad de entre un 17 y un 45%.
- No se han publicado efectos adversos graves con el uso de estatinas, aunque no se han realizado estudios a medio y largo plazo.

trabajos que indican que la simvastatina, la atorvastatina y la pravastatina reducen la concentración de proteína C reactiva (marcador de inflamación endotelial) y aumentan la de citocinas antiinflamatorias con papel protector en la formación y la progresión de la placa aterosclerótica^{6,7}.

Farmacocinética

La lovastatina y la simvastatina atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que pueden ser eficaces en la aterosclerosis cerebral. Todas las estatinas se metabolizan a través del hígado mediante isoenzimas del citocromo P-450, lo cual puede provocar interacciones importantes con otros fármacos. Los metabolitos se eliminan a través de la orina y la bilis, dando lugar, en el caso de la atorvastatina, a metabolitos activos que prolongan su efecto inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Efectos adversos

La tolerabilidad de las estatinas es muy alta y no se conocen diferencias respecto a su seguridad^{8,9}. Los efectos secundarios más importantes se producen en el ámbito muscular y hepático: pueden elevar las transaminasas hepáticas hasta más de 3 veces por encima de su valor normal, lo que se produce con una incidencia de aproximadamente un 1-2% y es dependiente de la dosis. Si esto ocurre, se debe interrumpir el tratamiento. Las transaminasas retornan generalmente a sus valores basales en 2-3 meses.

El principal efecto adverso es la miopatía, con valores de fosfocreatincinasa 10 veces por encima del valor normal, lo que ocurre en un 0,1% de los casos. Se puede producir rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda, sobre todo si se asocian algunos fármacos. El riesgo de miopatía aumenta por la combinación con fármacos inhibidores o sustratos del CYP3A4 (una isoenzima del citocromo P-450), como la ciclosporina, los macrólidos, los fibratos y otros.

Seguimiento

En general, se recomienda la determinación basal y periódica de los valores de transaminasas y de la fosfocreatincinasa.

Estatinas en pediatría

Indicaciones

En principio, no está claramente definido el momento de iniciar el tratamiento farmacológico. El Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) de Estados Unidos¹⁰ recomienda iniciar el tratamiento a partir de los 10 años en los pacientes con hipercolesterolemia familiar que reúnan las condiciones que se muestran en la tabla 1. Estas recomendaciones se basan en el hecho de que probablemente el depósito inicial de colesterol en las paredes arteriales, la estría lipídica, es una lesión reversible en el primer decenio de vida; posteriormente, puede progresar hacia la placa fibrosa, y convertirse en una lesión irreversible. Esto ocurre a partir de la segunda década de vida, por lo que parece lógico iniciar el tratamiento antes de que la lesión anatomopatológica sea definitiva.

Sin embargo, el proceso aterosclerótico es más complejo y se caracteriza por la presencia de cambios estructurales típicos que implican al endotelio y a las células musculares lisas. La cascada inflamatoria es muy importante en la patogenia de la aterosclerosis, así como los cambios en el flujo sanguíneo en determinadas zonas del árbol vascular y la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Todos estos mecanismos patogénicos pueden desarrollarse durante toda la infancia y no hay métodos clínicos para detectarlos con seguridad. Por ello, no puede establecerse con certeza la edad de inicio del tratamiento con fármacos.

Actualmente, se conocen otros factores de riesgo aterogénico que pueden detectarse en la infancia y adolescencia y que no están relacionados con los factores “clásicos”. Estos nuevos factores de riesgo emergentes¹¹ (tabla 2) pueden ayudar a definir cuándo se debe empezar el tratamiento farmacológico. Ade-

Tabla 1. Indicaciones de tratamiento farmacológico

Pacientes mayores de 10 años de edad cuando, tras 6-12 meses de cumplir una dieta adecuada:
– los valores de LDL son ≥ 190 mg/dl, o
– los valores de LDL son ≥ 160 mg/dl y hay un antecedente familiar (en padres, hermanos o tíos) de enfermedad cardiovascular prematura (antes de los 55 años de edad) o hay, a pesar de haber realizado esfuerzos por controlarlos, 2 o más de los factores de riesgo cardiovascular siguientes:
Obesidad (peso para altura > P95)
Tabaquismo
HTA (PA > P95 para su edad, sexo y talla en más de 3 ocasiones)
HDL < 35 mg/dl
Diabetes mellitus
Sedentarismo

HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial.

Tabla 2. Nuevos factores de riesgo cardiovascular

Proaterogénicos
Homocisteína
cLDL oxidado
Hiperinsulinismo
Apolipoproteinemia E2 y E4
Lp(a) > 30 mg/dl
Proteína C reactiva
Chlamydia
Protrombogénicos
Factores hemostáticos
Fibrinógeno
Plasminógeno
Factor inhibidor del plasminógeno tipo 1
Factores hemorreológicos
Factor VII
Lp(a)

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína a.

Tabla 3. Ensayos clínicos más relevantes

Autor	Fuente	Edad (años)	N.º de pacientes	Estatina	Dosis (mg/día)	↓ LDL	Duración
Knipscheer et al ¹³	<i>Pediatr Res</i> 1996	8-16	72 n	Pravastatina	5-20	↓ 23-32%	3 meses
Lambert et al ¹⁴	<i>Pediatrics</i> 1996	12,9 ± 2,4	65 n	Lovastatina	20-40	↓ 21-36%	2 meses
Stein et al ¹⁵	<i>JAMA</i> 1999	10-17	132 n	Lovastatina	10-40	↓ 17-27%	12 meses
De Jongh et al ¹⁶	<i>Circulation</i> 2002	10-17	173 n	Simvastatina	40	↓ 41%	12 meses
Athyros et al ¹⁷	<i>Atherosclerosis</i> 2002	10-17	16 n	Atorvastatina	10-40	↓ 45%	3 años
McCrindle et al ¹⁸	<i>J Pediatr</i> 2003	10-17	187 n	Atorvastatina	10-20	↓ 40%	12 meses
Wiegman et al ¹⁹	<i>JAMA</i> 2004	8-18	214 n	Pravastatina	20-40	↓ 24,15%	2 años
Hedman et al ²⁰	<i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2005	4-18,5	30 n	Lovastatina	10-60	↓ 25-32%	2 años
Clauss et al ²¹	<i>Pediatrics</i> 2005	10-17	54 n	Lovastatina	20/40	↓ 23-27%	6 meses

LDL: lipoproteína de baja densidad.

más, hay circunstancias que habitualmente no se tienen en cuenta en pediatría (anticonceptivos orales, tabaquismo, ingesta de alcohol) y que, sin embargo, hay que acostumbrarse investigar porque pueden estar presentes y aumentar el riesgo cardiovascular.

Otro dato clínico que aporta información sobre el inicio y el desarrollo de la lesión ateromatosa es el espesor de la íntima de la carótida, que parece guardar relación con las cifras de cLDL y puede ayudar a la hora de decidir iniciar un tratamiento hipocolesterolemiante. Cada vez son más los trabajos¹² que, mediante ecografía, estudian el espesor de la íntima carotídea con el fin de evaluar el grado de afectación y la respuesta al tratamiento.

Revisión de los ensayos clínicos pediátricos

Con el objeto de estudiar la experiencia existente en el tratamiento con estatinas de la hipercolesterolemia familiar en la población pediátrica, se han revisado los ensayos clínicos más relevantes publicados¹³⁻²¹ al respecto (tabla 3). Estos estudios analizan los efectos de las diferentes estatinas en el colesterol total y LDL, en especial, y también pretenden detectar la presencia de posibles efectos adversos. Son ensayos clínicos que cuentan con tamaños muestrales pequeños (el mayor es de 214 pacientes) y seguimientos sólo a corto y medio plazo (de 2 meses a 3 años), debido principalmente a la escasa prevalencia del diagnóstico de hipercolesterolemia familiar en la población pediátrica. No obstante, estos trabajos muestran reducciones importantes del colesterol total y LDL mucho mayores de las que se consiguen con otros fármacos, así como buena tolerabilidad de las estatinas y no encuentran efectos adversos importantes ni en el hígado, ni en los músculos, ni en el crecimiento o desarrollo sexual.

Comentarios finales

Desde 1996 se están realizando ensayos clínicos que estudian la eficacia y la seguridad de las estatinas en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en la población pediátrica. La lovastatina, la simvastatina, la pravastatina y la atorvastatina han mostrado reducciones significativas en el colesterol total y

LDL en niños. Sin embargo, la normalización de estos parámetros es muy difícil de conseguir en los pacientes.

El NCEP de Estados Unidos recomienda iniciar el tratamiento con estatinas a partir de los 10 años en los pacientes con hipercolesterolemia familiar en los que esté indicado. De este modo, se quiere actuar lo suficientemente pronto en el proceso ateroesclerótico en la fase reversible y evitar su progresión, sin correr el riesgo de que el uso de estatinas en preadolescentes pueda tener efectos secundarios en su crecimiento o desarrollo puberal. Según nuestra experiencia, podría valorarse el inicio de este tratamiento con anterioridad, cuando haya xantomatosis temprana, una historia familiar importante y/o varios de los factores de riesgo mencionados en la tabla 2. Esta recomendación está relacionada tanto con la capacidad que tienen las estatinas para producir una disminución en el grosor de la íntima carotídea, lo que supone una posible regresión de las lesiones precursoras de aterosclerosis, como con el hecho de que no hayan demostrado tener efectos adversos importantes en niños²². En cualquier caso, es recomendable que personal con experiencia realice la valoración del tratamiento farmacológico en pacientes afectados de hipercolesterolemia familiar.

En el momento actual, el efecto antiinflamatorio de las estatinas está pendiente de estudio en la población infantil. También son necesarios trabajos con grandes tamaños muestrales y seguimientos a largo plazo, ya que, aunque no se han observado efectos secundarios en el uso de estatinas en la población pediátrica y el cumplimiento es bueno, no hay estudios que cumplan estas características y algunas complicaciones no detectables previamente podrían aparecer a largo plazo.

Actualmente, en adultos, se está asociando el ezetimibe, un inhibidor de la absorción intestinal del colesterol, a las estatinas, el cual consigue reducciones de LDL del 20% a dosis de 10 mg/día sin afectar a la absorción de triglicéridos ni de vitaminas liposolubles. Su uso en combinación con estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar se está estudiando en adultos y hasta el momento parece ser seguro (aunque se puede asociar a un aumento de las transaminasas) y conseguir reducciones adicionales del LDL de hasta el 22%, por lo que abre nuevas perspectivas de tratamiento no ensayadas todavía en pediatría²³.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. Dalmau J, Montero C, Breto M. Dificultad del tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia familiar heterocigota en pacientes pediátricos. *An Esp Pediatr.* 1994;40:209-14.
2. Obando I, Fernández E, Mongil I. Hipercolesterolemia familiar. Respuesta al tratamiento combinado con colestiramina y lovastatina. *An Esp Pediatr.* 1990;33:58-60.
3. Ausina A, Gilsanz A, Montero C, et al. Estudio de receptores de colesterol LDL y respuesta al tratamiento con lovastatina en la hipercolesterolemia familiar homocigota. *An Esp Pediatr.* 1991;35:327-31.
4. Ducobu J, Brasseur D, Chaudron JM, Deslypere JP, Harvengt C, Muls E, et al. Simvastatin use in children. *Lancet.* 1992;339:1488.
5. ●● Maron DJ, Fazio S, MacRae FL. Current perspectives on statins. *Circulation.* 2000;101:207-13.
6. ● Li J, Li Y, Fang C. Effects of simvastatin within two weeks on anti-inflammatory cytokine interleukin 10 in patients with unstable angina. *Heart.* 2006;92:529-30.
7. Deng P, Zhao SP, Dai HY, et al. Atorvastatin reduces the expression of COX-2 mRNA in peripheral blood monocytes from patients with acute myocardial infarction and modulates the early inflammatory response. *Clin Chem.* 2006;52:300-3.
8. Girardet JP. Prise en charge des hypercholestérolémies de l'enfant. Management of children with hypercholesterolemia. *Arch Pediatr.* 2006;13:104-10.
9. Aldámiz-Echevarría L, Sanjurjo P. Tratamiento de la dislipemia infantil. *An Pediatr Contin.* 2005;3:99-103.
10. ●● Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. National Cholesterol Education Program. *Pediatrics.* 1992;89:525-84.
11. ● Dalmau Serra J. Nuevos factores de riesgo cardiovascular en la edad pediátrica. *An Esp Pediatr.* 2001;54 Suppl 3:4-8.

12. Rosenerg D. L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote: argumentation pour des essais de traitement precoce. *Arch Pediatr.* 2004;11:1410-1.
13. Knipscheer HC, Boelen CCA, Kastelein JJP, Van Diermen DE, Groenemeijer BE, Van den Ende A, et al. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res.* 1996;39:867-71.
14. Lambert M, Lupien PJ, Gagné C, Lévy E, Blachman S, Langlois S, et al. Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin. *Pediatrics.* 1996;97:619-28.
15. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS, et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia. A randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;281:137-44.
16. De Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagné C, Lambert M, Scott R, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation.* 2002;106:2231-7.
17. Athyros V, Papageorgiou AA, Kontopoulos AG. Long term treatment with atorvastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2002;163:205-6.
18. McCrindle B, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2003;142:74-80.
19. Wiegman A, Hutten BA, De Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:331-7.
20. Hedman M, Matikainen T, Föhr A, Lappi M, Piippo S, Nuutinen M. Efficacy and safety of pravastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1942-52.
21. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, Stein E, Cho M, Tate A, et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics.* 2005;116:682-8.
22. ● Koeijvoets KCMC, Rodenburg J, Hutten BA, Wiegman A, Kastelein JJP, Sijbrands EJG. Low-density lipoprotein receptor genotype and response to pravastatin in children with familial hypercholesterolemia. Substudy of an intima-media thickness trial. *Circulation.* 2005;112:3168-73.
23. Lind S, Olsson AG, Eriksson M, Rudling M, Eggersten G, Angelin B. Autosomal recessive hypercholesterolemia: normalization of plasma LDL cholesterol by ezetimibe in combination with statin treatment. *J Intern Med.* 2004;256:406-12.

Bibliografía recomendada

Maron DJ, Fazio S, MacRae FL. Current perspectives on statins. *Circulation.* 2000;101:207-13

Revisión de las estatinas usadas en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. National Cholesterol Education Program. *Pediatrics.* 1992;89:525-84.

Trabajo elaborado por diferentes sociedades norteamericanas en el que se revisa la epidemiología, la fisiopatología y las indicaciones del tratamiento de la hipercolesterolemia en niños, así como los factores de riesgo cardiovascular.

Dalmau Serra J. Nuevos factores de riesgo cardiovascular en la edad pediátrica. *An Esp Pediatr.* 2001;54 Supl 3:4-8.

Análisis de los nuevos factores de riesgo cardiovascular que están demostrando tener importancia en la evolución de la aterosclerosis/trombosis.

Koeijvoets KCMC, Rodenburg J, Hutten BA, Wiegman A, Kastelein JJP, Sijbrands EJG. Low-density lipoprotein receptor genotype and response to pravastatin in children with familial hypercholesterolemia. Substudy of an intima-media thickness trial. *Circulation.* 2005;112:3168-73.

Propone la medición del grosor de la íntima carotídea como marcador de aterosclerosis y del pronóstico en niños con hipercolesterolemia familiar.