

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Las estatinas parecen disminuir el riesgo cardiovascular en niños con hipercolesterolemia familiar hereditaria

Llerena Santa Cruz E¹, Rodríguez-Salinas Pérez E²

¹Pediatra CAP La Torrassa. Hospital Parc Taulí. Sabadell Barcelona. España.

²Pediatra. GS Colmenar Viejo Norte. Colmenar Viejo. Madrid. España.

Correspondencia: Enrique Llerena Santa Cruz, kikellerena@gmail.com

Palabras clave en español: inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasas; enfermedades cardiovasculares; hiperlipoproteinemia tipo II; grosor íntima-media carotídea.

Palabras clave en inglés: hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; cardiovascular diseases; hyperlipoproteinemia type II; carotid intima-media thickness.

Fecha de recepción: 27 de mayo de 2020 • Fecha de aceptación: 2 de junio de 2020

Fecha de publicación del artículo: 17 de junio de 2020

Evid Pediatr. 2020;16:29.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Llerena Santa Cruz E, Rodríguez-Salinas Pérez E. Las estatinas parecen disminuir el riesgo cardiovascular en niños con hipercolesterolemia familiar hereditaria. Evid Pediatr. 2020;16:29.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2020;16:29>.

©2005-20 • ISSN: 1885-7388

Las estatinas parecen disminuir el riesgo cardiovascular en niños con hipercolesterolemia familiar hereditaria

Llerena Santa Cruz E¹, Rodríguez-Salinas Pérez E²

¹Pediatra CAP La Torrassa. Hospital Parc Taulí. Sabadell Barcelona. España.

²Pediatra. CS Colmenar Viejo Norte. Colmenar Viejo. Madrid. España.

Correspondencia: Enrique Llerena Santa Cruz, kikellerena@gmail.com

Artículo original: Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, *et al.* 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2019;381:1547-56.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: en pacientes con hipercolesterolemia familiar, el tratamiento con estatinas iniciado en la infancia reduce la tendencia al engrosamiento de la íntima-media carotídea y el riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta.

Comentario de los revisores: el inicio de tratamiento con estatinas durante la infancia podría disminuir la probabilidad de tener un evento o muerte por patología cardiovascular. Los datos que obtienen sobre el grosor de la media íntima carotídea no son extrapolables ni se puede establecer su relación con los resultados del estudio.

Palabras clave: inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasas; enfermedades cardiovasculares; hiperlipoproteinemia tipo II; grosor íntima-media carotídea.

Statins seem to reduce the cardiovascular risk in children with inherited familial hypercholesterolemia

Abstract

Authors' conclusions: in patients with familial hypercholesterolemia statin treatment started in childhood reduces the tendency to thicken of the carotid intima-media and the risk of cardiovascular disease in adulthood.

Reviewers' commentary: statin treatment since childhood could be safe and decrease the chances of having an event or death from cardiovascular disease. The data obtained on the thickness of the carotid intima-media cannot be extrapolated, nor can a relationship be established between these data and the results found in the study.

Key words: hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; cardiovascular diseases; hyperlipoproteinemia type II; carotid intima-media thickness.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: valorar la eficacia para reducir el riesgo cardiovascular del tratamiento precoz prolongado con estatinas en niños con hipercolesterolemia familiar, en comparación con hermanos sanos y padres afectados no tratados precozmente.

Diseño: prospectivo de casos y controles.

Emplazamiento: Hospital Universitario en Ámsterdam (Holanda).

Población de estudio: casos: 214 niños con hipercolesterolemia familiar (HF) pertenecientes a 156 familias (con mutación genética demostrada en el 98%), que habían participado en un ensayo clínico (ECA)¹, de 1997 a 1999, sobre la eficacia y seguridad de pravastatina para prevenir aterosclerosis. Controles: 95 hermanos sin HF y 156 padres afectados, no tratados en la infancia.

Intervención: en los 214 casos se indicó tratamiento con pravastatina tras la finalización del ECA. Trascorrido un periodo medio de 18 años (rango 15-21), se invitó a todos a participar en una encuesta de datos clínico-epidemiológicos y a

acudir a una visita al hospital para un examen físico, análisis de sangre en ayunas y ecografía con medición del calibre de la media-íntima carotídea (MIC). Los mismos datos se habían recogido al comienzo del estudio. Como cohorte de control también se obtuvieron datos sobre evento o muerte de causa cardiovascular en 156 padres afectados.

Medición del resultado: la variable principal fue la incidencia de enfermedad o muerte cardiovascular: infarto, ángor, arteriopatía periférica, ictus o antecedente de cirugía revascularizadora, comparada con la cohorte de padres afectados. Se recogieron datos de historias clínicas y encuestas. Como variable secundaria se valoró la aterosclerosis subclínica, midiendo el grosor de la MIC en mm, promediando las medidas bilaterales en 3 niveles, mediante ecografía seriada, en los casos y en la cohorte de hermanos sanos. Un mismo ecografista realizó las de cada sujeto. Tres expertos, ciegos para las características de los examinados, revisaron las ecografías. Se recogieron datos de somatometría, presión arterial, glucemia y lipidograma, hallando diferencias de medias, desviaciones estándar (DE) y porcentajes con intervalos de confianza del 95% (IC 95), ajustando con una estructura de correlación intercambiable. Para la comparación intergrupar del grosor de la MIC se ajustaron variables de confusión con modelos lineales mixtos de efectos aleatorios. Mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se exploraron las diferencias de tiempo hasta el primer evento cardiovascular entre pacientes y padres no tratados precozmente, calculando los cocientes de riesgo con IC 95.

Resultados principales: tras un seguimiento medio de 18 años (rango: 15-21) se obtuvieron datos de mortalidad cardiovascular de los 214 pacientes y 156 padres; evento cardiovascular no mortal, en 203 y 156 padres; lipidograma y grosor MIC, en 184 pacientes y 77 de los 95 hermanos-control.

Del total de pacientes, 146 (79%) reconocieron tomar la medicación (solo 123 tomaron más del 80% en el último mes), desde los 14 (DE 3,1) años de edad (sus 156 padres afectados comenzaron con 32 [DE 3]). Los 57 abandonos (4 de ellos por efectos adversos) no diferían significativamente en edad, sexo, somatometría o hábito tabáquico. La media de colesterol LDL fue de 160,7 (DE 72,6; descenso de un 32%) en los pacientes con HF, solo un 20% de los pacientes consiguió el objetivo de LDL-colesterol <100 mg/dl.

Las diferencias medias ajustadas de grosor MIC entre pacientes y controles disminuyeron de 0,012 mm (IC 95: 0,001 a 0,022), al inicio del estudio, a 0,008 mm (IC 95: -0,01 a 0,026), al final. La disminución de grosor fue superior en los pacientes que consiguieron un colesterol LDL <100 mg/dl.

A la edad de 39 años, el 100% de la cohorte de casos no había sufrido muerte por causa cardiovascular en comparación con el 93% de los padres; respecto al desarrollo de la enfermedad cardiovascular a la misma edad, el 99% de los casos permanecían libres frente al 74% de los padres (cociente de riesgos instantáneos ajustado por sexo y tabaquismo: 11,8 [IC 95:

3-107]). No se presentaron efectos adversos importantes de la medicación, aunque en 4 pacientes fueron el motivo de abandono terapéutico.

Conclusión: el tratamiento con estatinas iniciado en la infancia, en pacientes con hipercolesterolemia hereditaria, reduce la tendencia al engrosamiento de la íntima-media carotídea y el riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta.

Conflicto de intereses: 5 autores declaran no tener y 2 han recibido ayudas de algún laboratorio comercial en otros estudios, pero no en este. Uno refiere ayudas de una empresa holandesa de material ecográfico.

Fuente de financiación: beca de la Fundación Universitaria AMC (Holanda).

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la HF es una de las enfermedades congénitas del metabolismo más frecuente, con una prevalencia aproximada de 1 por 250 en varios países² y una transmisión autosómica dominante, en la que los heterocigotos o portadores están afectados. El tratamiento con estatinas es eficaz para reducir los lípidos en niños con hipercolesterolemia familiar. Se han identificado pocos o ningún efecto adverso a corto plazo, sin embargo, su eficacia y seguridad a largo plazo siguen siendo desconocidas³.

Validez o rigor científico: es un estudio bien diseñado. Las pérdidas fueron aceptables (14%). No se describen los datos para comprobar en qué medida cumplieron el tratamiento. Solo ofrecen el cumplimiento un mes antes de tomar las medidas a los 20 años. Por otro lado, es interesante reseñar que los datos se ajustaron a otros parámetros de riesgo cardiovascular.

En el suplemento del artículo se describe que de 184 pacientes de los que se obtuvo el lipidograma y el grosor de la MIC, 61 (42%) recibieron, además, algún otro fármaco hipolipemiante diferente de las estatinas.

En las curvas de Kaplan-Meier incluyen datos de mortalidad de hasta 35 y 40 años de seguimiento, pero el grupo de pacientes con HF fue insuficiente para ser un grupo comparable (44 y 1 pacientes, respectivamente).

Importancia clínica: a los 39 años ninguno de los pacientes tratados desde la infancia había muerto por enfermedad cardiovascular mientras que sí lo hizo el 7% de los padres (infarto agudo de miocardio), aunque el número de pacientes tratados que llegaron a los 39 años fuera solo de 1, y en el grupo de los padres 135.

En los pacientes con HF el colesterol bajó de 230 a 160 mg/dl en promedio. Llama la atención que muy pocos llegaron al lí-

mite deseado de menos de 100 mg/dl. Esto podría estar relacionado con la falta de cumplimiento del tratamiento en 57 (28%), cumplimiento parcial en 23 (11%) y cumplimiento aceptable en 123 en el último mes. Estos hallazgos son similares a múltiples estudios de tratamiento con estatinas en adultos donde, incluso al añadir otros tratamientos, solo un 15-20% de los pacientes alcanzó este objetivo^{4,5}.

Con respecto al grosor de la MIC, el aumento en los niños con HF fue menor que en el grupo control, con lo que la diferencia que había al inicio del estudio, 0,012 mm, disminuyó a 0,008 mm. Por otra parte, en los pacientes en los que disminuyó el colesterol hasta el objetivo de <100 mg/dl (37 niños), el grosor de la MIC estuvo por debajo de la media de los sanos, 0,532 frente a 0,551. Esto refleja que los resultados podrían haber sido mejores si hubiera habido un mejor cumplimiento del tratamiento.

En este estudio inicial, de donde se extraen los pacientes, no se describe que se hayan estudiado (tanto en los pacientes como en los controles) otras mutaciones prevalentes, actualmente conocidas, como la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) y del receptor de proteína LDL adaptador I (LDLRAP1), utilizadas para detectar casos con hipercolesterolemia homocigota familiar, los cuales tienen un peor pronóstico y podrían alterar los resultados⁶.

Aplicabilidad en la práctica clínica: este estudio no cambia las guías actuales de tratamiento; el uso de estatinas durante la infancia (a partir de los 8 años) puede favorecer que el grosor de la MIC evolucione de forma similar a la de una persona sana de su misma edad, junto con una disminución de la mortalidad o morbilidad cardiovascular.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Ramaswami U, Futema M, Bogsrud MP, Holven KB, Roeters van Lennep J, Wiegman A, *et al.* Comparison of the characteristics at diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolemia from eight European countries. *Atherosclerosis*. 2020;292:178-87.
3. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, *et al.* Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7): CD006401.
4. Van Delden XM, Huijgen R, Wolmarans KH, Brice BC, Barron JK, Blom DJ, *et al.* LDL-cholesterol target achievement in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia at Groote Schuur Hospital: Minority at target despite large reductions in LDL-C. *Atherosclerosis*. 2018; 277:327-33.
5. Vrablik M, Raslová K, Vohnout B, Blaha V, Satny M, Kyselak O, *et al.* Real-life LDL-C treatment goals achievement in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in the Czech Republic and Slovakia: Results of the PLANET registry. *Atherosclerosis*. 2018;277:355-61.
6. Sánchez-Hernández RM, Civeira F, Stef M, Pérez-Calahorra S, Almagro F, Plana N, *et al.* Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype-Genotype Relationship. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9: 504-10.