

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

En niños con hipercolesterolemia, no existe evidencia de cuándo empezar el tratamiento farmacológico ni de cuál es el nivel óptimo de lipoproteínas que se debe alcanzar

Velarde Mayol C¹, González Rodríguez MP²

¹CS de Segovia 1. Segovia. (España).

²CS Barrio del Pilar. Área 5. Madrid. (España).

Correspondencia: Cristina Velarde Mayol, cvelardemayol@yahoo.es

Palabras clave en inglés: hyperlipidemia; therapy; hypercholesterolemia; hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors.

Palabras clave en español: hiperlipidemia; tratamiento; hipercolesterolemia; Inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasas.

Fecha de recepción: 21 de octubre de 2010 • **Fecha de aceptación:** 2 de noviembre de 2010

Fecha de publicación en Internet: 4 de noviembre de 2010

Evid Pediatr. 2010;6:86.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Velarde Mayol C, González Rodríguez MP. En niños con hipercolesterolemia, no existe evidencia de cuándo empezar el tratamiento farmacológico ni de cuál es el nivel óptimo de lipoproteínas que se debe alcanzar. Evid Pediatr. 2010;6:86.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del E-TOC en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2010;6:86>

©2005-10 • ISSN: 1885-7388

En niños con hipercolesterolemia, no existe evidencia de cuándo empezar el tratamiento farmacológico ni de cuál es el nivel óptimo de lipoproteínas que se debe alcanzar

Velarde Mayol C¹, González Rodríguez MP²

¹CS de Segovia 1. Segovia. (España).

²CS Barrio del Pilar. Área 5. Madrid. (España).

Correspondencia: Cristina Velarde Mayol, cvelardemayol@yahoo.es

Referencia bibliográfica: Lebenthal Y, Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H, Shamir R. Are treatment targets for hypercholesterolemia evidence based? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Arch Dis Child. 2010;95:673-80.

Resumen

Conclusiones de los autores: en niños con hipercolesterolemia familiar no hay evidencia clara acerca de cuándo empezar el tratamiento con estatinas ni de cuál es el nivel de colesterol y de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) que se debe alcanzar.

Comentario de los revisores: la hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en la vida adulta, que con frecuencia se inicia en la época juvenil. Sin embargo, no está clara la asociación entre los niveles de lípidos en la infancia y sus consecuencias en la vida adulta. En estudios a corto plazo, los tratamientos con estatinas reducen los niveles de colesterol total y LDL-c, sin que actúen en otros parámetros de riesgo. Al no estar definida la edad, la duración, ni los niveles que se deben alcanzar, y sin conocer los efectos adversos a largo plazo, el tratamiento con estatinas en los niños debe indicarse con precaución. Las intervenciones deben dirigirse a las modificaciones dietéticas, el control de peso, el sedentarismo y la prevención de tabaquismo.

Palabras clave: hiperlipidemia; tratamiento; hipercolesterolemia; Inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasas.

In children with hypercholesterolemia there is a lack of evidence regarding when to initiate pharmacologic therapy or what target low-density lipoprotein should be attained

Abstract

Authors' conclusions: in children with familial hypercholesterolemia there is no firm evidence regarding when to start statins treatment or what target low-density lipoprotein (LDL-c) cholesterol level should be attained.

Reviewers' commentary: hypercholesterolemia is one of the main cardiovascular risk factors in adults, that often begins during childhood. However, there is no clear association between lipid levels in children and its consequences in adulthood. In children, in short term studies, therapy with statins reduces total cholesterol and LDL-c, with no action on other risk parameters. Because it is not defined the age to initiate the therapy, nor the duration, nor the levels to achieve, and without knowing the long-term adverse effects, statin therapy in children should be prescribed with caution. Interventions should be aimed to dietary modifications, weight control, physical inactivity and smoking prevention.

Palabras clave: hiperlipidemia; terapia; hipercolesterolemia; hidroximetilglutaril-CoA reductasa inhibidores.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: conocer, en niños con hipercolesterolemia familiar (HF), cuál es la evidencia disponible en cuanto a la edad de inicio del tratamiento, el tipo de intervención, y los valores de colesterol total (CT) y de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) que hay que conseguir.

Diseño: revisión sistemática (RS) y metaanálisis.

Fuentes de datos: se realizó la búsqueda en MEDLINE, CINAHL y Cochrane Library (edición 4, 2007). Se describen los términos utilizados. No hubo restricción de idiomas. Se buscaron las revisiones publicadas, las citas bibliográficas de las publicaciones importantes y las publicaciones de opiniones personales.

Selección de estudios: ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y cuasiexperimentales que comparan el tratamiento de estatinas con placebo o con ningún tratamiento, en niños menores de 18 años con HF heterocigótica.

Extracción de datos: dos autores valoraron de forma independiente los estudios. Las variables de resultado fueron los niveles de LDL-c, CT, lipoproteínas de alta densidad (HDL-c), apolipoproteínas (Apo) A y B, y tensión arterial, el espesor de la íntima de la arteria carótida media, y la función endotelial mediada por flujo (FEMF) de la arteria braquial. Cuando los resultados fueron comparables, se realizaron metaanálisis y se analizaron por ambos modelos: el de efectos aleatorios o fijos (si la heterogeneidad interestudios era < 50%). La calidad metodológica se midió según la aleatorización, el enmascaramiento de la asignación, el cegamiento de la intervención, el análisis por intención de tratar, el seguimiento de los participantes y la descripción de los resultados. Los desacuerdos entre revisores se resolvieron por consenso. Los datos se expresaron con diferencias de medias ponderadas entre el grupo de tratamiento y el control en las variables continuas, y con el riesgo relativo (RR) en las dicotómicas.

Resultados principales: se incluyeron siete estudios con 884 participantes. Todos fueron diagnosticados de HF heterocigótica, aunque sólo en algunos casos se confirmó con estudio genético. Se utilizaron diferentes dosis de atorvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina, comparadas con placebo. La edad de los participantes fue de 8 a 18 años. En cinco estudios se incluyeron ambos sexos y en dos sólo niños o niñas. La duración del estudio fue de 12 a 104 semanas (media de 41 semanas). Más del 80% de los participantes completaron el estudio.

Los niveles de LDL-c y de CT se redujeron en todos los estudios. En un estudio con atorvastatina, el 60% de los niños con tratamiento, y ninguno con placebo, alcanzó niveles de LDL-c menores de 130 mg/dl (RR: 57,5; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 3,6 a 910).

Los niveles de HDL-c se elevaron de forma significativa en tres estudios que utilizaron simvastatina y atorvastatina. La Apo B se redujo en todos los estudios. La Apo A se redujo con simvastatina.

Los efectos sobre la tensión arterial no son concluyentes, ya que sólo se evaluó con lovastatina.

Un estudio evaluó el espesor de la íntima de la arteria carótida media y otro la FEMF. Sólo simvastatina logró un aumento significativo de esta última.

La incidencia de efectos adversos clínicos fue similar entre los grupos placebo y control. La elevación de las transaminasas en el grupo de tratamiento fue principalmente para las ALT, con un RR de 2,03 (IC 95%: 0,24 a 16,95).

Conclusión: todas las estatinas redujeron significativamente los niveles de LDL-c y CT. No hubo diferencias en el resto de

los parámetros relacionados con la arterioesclerosis (HDL-c, Apo A y B, tensión arterial, espesor de la íntima de la carótida o FEMF). No se encontraron evidencias en cuanto a la edad de inicio del tratamiento o el nivel óptimo de LDL-c que se debe alcanzar.

Conflicto de intereses: ninguno.

Fuente de financiación: ninguna.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la HC es uno de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) más prevalentes en la vida adulta. El tratamiento para disminuir los niveles de colesterol se basa en modificaciones dietéticas y de estilos de vida y, si es preciso, en la utilización de fármacos, considerándose en la actualidad las estatinas de primera elección. Se desconoce cuál es la asociación entre los niveles elevados de colesterol en la infancia y la ECV en la vida adulta. Además, niveles de CT o LDL-c elevados en la infancia pueden variar en la vida adulta sin ningún tipo de intervención¹.

Varios documentos^{2,3} recomiendan tratar la HC desde los 8-10 años en función de los niveles de CT y de otros factores de riesgo. Sin embargo, no están claros los beneficios de la utilización de un tratamiento farmacológico a largo plazo, y preocupan sus efectos secundarios. Esta RS trata de analizar las evidencias disponibles a la hora de definir cuál es la edad de inicio apropiada y cuáles son las cifras de LDL-c que hay que conseguir.

Validez o rigor científico: la pregunta está bien definida. Se definen los criterios de inclusión y de exclusión y el método de búsqueda. No se revisaron otras bases de datos como EMBASE, Cochrane CENTRAL, otros registros de ensayos clínicos, ni la literatura no publicada. Los autores describen que varios estudios tuvieron fallos metodológicos (dos estudios no describen el método de aleatorización y tres no describen las pérdidas). No se describe si los pacientes tuvieron diferencias, especialmente en cuanto a los tratamientos no farmacológicos, como dieta y ejercicio. No se pudo analizar el sesgo de publicación con los "gráficos de túnel", y no se describe la utilización de otros estudios más potentes. Los resultados se sintetizan en cinco tablas: efectos sobre el colesterol total, las LDL-c, las HDL-c y las Apo, incluyendo en todas el diagrama de bosque. Los resultados se combinaron en metaanálisis, aunque la heterogeneidad de los mismos afecta a la fiabilidad. Por lo tanto, la conclusión de que los tratamientos mejoran los niveles de lipoproteínas, debe interpretarse con precaución.

Importancia clínica: la reducción de LDL-c fue entre 25 y 43 mg/dl en los pacientes tratados, sin que se encontraran diferencias significativas en los restantes parámetros. La repercusión de este descenso en la prevención de ECV en la vida adulta se desconoce y, a este respecto, este estudio no aporta información acerca de a qué edad empezar el tratamiento y cuáles

son los niveles que se deben alcanzar. Los estudios analizados en esta RS no fueron diseñados para responder a estas preguntas, ya que serían necesarios estudios de pronóstico, estudiando cohortes a largo plazo. La disminución de CT y LDL-c ha sido descrita en RS recientes, en las cuales también existen limitaciones metodológicas⁴. En una revisión de la Cochrane⁵, que incluye ocho estudios, se describe que la disminución de los niveles de LDL-c es del 23% al 40% sobre los basales.

Los efectos adversos clínicos a corto plazo no fueron diferentes entre los grupos de tratamiento y placebo; sin embargo, la elevación de enzimas hepáticas fue mayor en el grupo de tratamiento. Como se describe en una RS reciente⁵, se desconoce la incidencia de efectos adversos a largo plazo. A este respecto, tiene importancia los efectos que podría suponer el tratamiento hipolipemiante continuado en los sistemas nervioso central, inmunitario y hormonal a edades tan tempranas como los ocho años⁶. Otros aspectos que se deben tener en cuenta son los costes, el grado de aceptación, el cumplimiento del tratamiento y la calidad de vida.

Aplicabilidad en la práctica clínica: ante la falta de pruebas acerca de a qué edad hay que empezar el tratamiento con medicamentos en la HF, qué niveles hay que alcanzar, y los efectos adversos a largo plazo, la utilización de estatinas en la infancia debe hacerse con precaución. Se debe valorar de forma individual el riesgo, teniendo en cuenta los niveles CT y LDL-c, los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura y las enfermedades asociadas. El esfuerzo terapéutico debe ir dirigido sobre todo a la prevención de la obesidad, el tabaquismo y el sedentarismo, ya fomentar una dieta saludable.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Freedman DS, Wang YC, Dietz WH, Xu JH, Srinivasan SR, Berenson GS. Changes and variability in high levels of low-density lipoprotein cholesterol among children. *Pediatrics* 2010;126:266-73.
2. Cortés Rico O. Cribado de la hipercolesterolemia. En: Recomendaciones PrevInfad / PAPPs [en línea] [fecha de actualización: IV-2008; fecha de consulta: 17-X-2010]. Disponible en <http://www.aepap.org/previnfad/colesterol.htm>
3. Daniels SR, Greer FR. Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122:198-208.
4. O'Gorman CS, Higgins MF, O'Neill MB. Systematic review and metaanalysis of statins for heterozygous familial hypercholesterolemia in children: evaluation of cholesterol changes and side effects. *Pediatr Cardiol*. 2009;30:482-9.
5. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Strandberg T, Tonstad S et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD006401. DOI: 10.1002/14651858.CD006401.pub2.
6. De Ferranti S, Ludwig DS. Storm over statin. The controversy surrounding pharmacology treatment of children. *N Engl J Med*. 2008;359:1309-12.