



¿Llego el momento de usar estatinas en la población pediátrica?

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en la vida adulta. La hipercolesterolemia es uno de sus factores de riesgo. Las estatinas, inhibidores de la 3-hidroxiacetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, han demostrado reducir efectivamente la morbimortalidad coronaria en adultos de alto riesgo. En este artículo se revisa el mecanismo de acción, las bases farmacológicas, la toxicidad de los inhibidores de la HMGCoA reductasa; y se presentan las limitaciones en la aplicabilidad en los niños, de los resultados de estudios realizados en adultos



PEDIATRICS

Uso de estatinas en pediatría: conocimientos básicos, limitaciones y futuros usos

Brook Belay, Meter Belamarich y Catherine Tom-Revzon

Departamento de Pediatría de la Escuela de Medicina de la Universidad de Temple, Filadelfia y Departamento de Pediatría y Farmacia del Hospital Montefiore de la Escuela de Medicina Albert Einstein, Nueva York, EEUU

Pediatrics. 2007 Feb;119(2):370-80.

Las guías para iniciación de farmacoterapia en la infancia son conservadoras y están basadas en la opinión de expertos. Sin embargo, numerosos autores y organizaciones, recomiendan que ciertos grupos de niños en riesgo (aquellos con muy alto riesgo de accidentes cardiovasculares en la adultez) sean medicados para descender sus lípidos, a partir de la segunda década de vida. (Ver Tabla 1).

Tabla 1

Condiciones que ubican a los niños en alto riesgo de aterosclerosis

- ♦ Hipercolesterolemia familiar heterocigota
- ♦ Hipercolesterolemia familiar homocigota
- ♦ Otras dislipidemias
- ♦ Síndrome nefrótico
- ♦ Lupus eritematoso sistémico
- ♦ Transplantes de órganos sólidos
- ♦ Diabetes mellitus
- ♦ Síndrome metabólico

Mecanismos farmacológicos de las estatinas

Las estatinas disminuyen la síntesis hepática de colesterol, controlando la enzima limitante en su biosíntesis: la HMGCoA reductasa. La disminución celular de esteroides produce la "up-regulation" (estimulación) de los receptores de la lipoproteína de baja densidad del colesterol (LDL-C), lo que explica la disminución de los niveles circulantes de LDL. Existe la hipótesis que poseen otros efectos sobre procesos biológicos que podrían ser antiaterogénicos, actuando como inmunomoduladores o antiinflamatorios

Actualmente hay 4 estatinas aprobadas por la FDA para uso clínico en los Estados Unidos (Ver tabla 2). Todas son efectivas en bajar el LDL entre 25-45%. Para la población pediátrica, las estatinas están aprobadas para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) en adolescentes varones y niñas en la postmenarca (10-17 años), en conjunto con la dieta y las modificaciones del estilo de vida; para reducir el colesterol total, los niveles de LDL-C y de apolipoproteína-B si:

1. LDL-C es ≥ 190 mg/dl
2. LDL-C ≥ 160 mg/dl a pesar de intervenciones no farmacológicas y hay historia familiar de enfermedad cardiovascular (ECV) temprana o ≥ 2 factores de riesgo para ECV en pacientes adolescentes.

Tabla 2

Estatinas aprobadas para su utilización en niños

| | Rango de edad en años | Dosis en mg/día |
|---------------|-----------------------|-----------------|
| Simvastatina | 10-17 | 10-40 |
| Lovastatina | 10-17 | 10-40 |
| Atorvastatina | 10-17 | 10-20 |
| Pravastatina | 8-13 | 20 |
| | 14-18 | 40 |

Efectos clínicos de las estatinas en adultos: relevancia en pediatría

Existen importantes advertencias en la extrapolación a los niños de los resultados de estudios realizados en adultos. La mayoría de los estudios que han demostrado la eficacia de las estatinas en la prevención del infarto de miocardio,

son estudios de prevención secundaria.

Estudios controlados realizados en adultos han demostrado que a mayor disminución de los niveles de LDL-C, mejores resultados en la tasa de eventos cardiovasculares. La aplicación de estos objetivos "agresivos" de tratamiento en los niños y adolescentes no está justificado para la prevención primaria, fuera del contexto de los estudios de investigación, en los cuales el riesgo/beneficio es monitoreado cuidadosamente.

Las estatinas han demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular en los estudios de prevención primaria, no así, una reducción en la mortalidad total. Podría postularse que la disminución de la mortalidad coronaria es a expensas del aumento de otras causas de mortalidad.

El estudio PROVE-IT demostró que las estatinas disminuían un 25% la proteína C reactiva. Los beneficios antiinflamatorios sobre la placa de aterosclerosis avanzada podrían no ser aplicados a los niños, cuyas placas estarían en diferente estadio de desarrollo.

Un estudio demostró que el descenso intensivo de lípidos en adultos produciría un retardo en la progresión de la placa coronaria medida por ultrasonido intravascular, correlacionada con la reducción del LDL-C y la PCR. Por lo que el tratamiento con estatinas sería más beneficioso en las lesiones ateroscleróticas avanzadas las cuales son más probables en adultos de edad media que en adolescentes.

Resumen de estudios de disminución de lípidos en niños

Numerosos estudios de diversa calidad han demostrado una marcada reducción de LDL-C con el uso de estatinas, en cierto grupo de niños, entre los cuales se incluyen niños con síndrome nefrótico, trasplante pulmonar y cardíaco, pero el foco es niños con HFHe.

La HFHe es una enfermedad autosómica dominante con una frecuencia de 1:500. Se estima que sin tratamiento, más del 50% de los varones tendrá un evento isquémico miocárdico a los 50 años. Por lo tanto, basado en consensos y opiniones de expertos, se los considera candidatos a la introducción de estatinas durante la adolescencia temprana.

Diversos estudios sobre el uso de estatinas demostraron una reducción del 30-50% de LDL-C. Muchos de estos estudios, se vieron limitados por sus restricciones en cuanto a la población (sexo o grupo étnico). Por lo tanto, se desarrollaron numerosos estudios aleatorizados, en general limitados por su corta duración, lo cual impide la determinación de la seguridad a largo plazo, las consecuencias y la toxicidad. A pesar de estas deficiencias, los hallazgos de los estudios en adultos, han confirmado la reducción de LDL-C y la mejoría en el riesgo cardiovascular.

Toxicidad de las estatinas en niños

Toxicidad a corto plazo

La seguridad de las estatinas se basa en estudios en niños y adolescentes con un rango de duración entre 6 meses y 2 años. La elevación de las transaminasas fue leve, asintomática y reversible, luego de ser discontinuadas. Hasta el momento, los estudios clínicos realizados en adolescentes; que incluyeron la valoración del crecimiento, la síntesis hormonal, el desarrollo puberal, la presencia de miopatía significativa y de rabdomiolisis, obtuvieron resultados alentadores. Sin embargo, fueron estudios de corta duración y de bajo poder para detectar efectos adversos infrecuentes.

Monitoreo de la toxicidad de las estatinas

El monitoreo de rutina de la función hepática para prevenir

hepatotoxicidad idiosincrásica ha sido cuestionado. Los pacientes deben ser alertados a consultar rápidamente si presentan síntomas de disfunción hepática (fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, molestias en hipocondrio derecho e ictericia); y a suspender el tratamiento ante síntomas como mialgias, debilidad u orinas oscuras. La reinstalación del tratamiento en el caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas leves en adolescentes, debe ser una decisión individualizada.

Interacciones medicamentosas

Las dosis en niños deberían ser más conservadoras para reducir los efectos adversos dosis dependientes. Lovastatin, simvastatin y atorvastatin son metabolizados por el citocromo P450, las cuales son inhibidas por macrólidos, antimicóticos, inhibidores de la proteasa del VIH, bloqueantes cálcicos y ciclosporina, aumentando los niveles séricos de estatinas y con ello el riesgo de toxicidad. Los inductores enzimáticos como rifampicina, barbitúricos y carbamacepina, disminuyen la concentración de estatinas.

Estatinas y marcadores tempranos de aterosclerosis en pediatría

Recientemente se han desarrollado numerosas mediciones no invasivas de la aterosclerosis, utilizando cambios en la función, reactividad o ultraestructura de la vasculatura

El uso de estas mediciones en pediatría es promisorio, y deberían ser tenidas en cuenta ya que en los pacientes pediátricos el riesgo anual de ECV es bajo, y estas mediciones no invasivas servirían para determinar los niños de alto riesgo que se beneficiarían con un tratamiento agresivo.

RECOMENDACIONES Y CONCLUSIONES

La piedra angular en la reducción del riesgo cardiovascular en la niñez y la adolescencia es la modificación en el estilo de vida (dieta adecuada, incorporación de fibras, cese de tabaquismo, actividad física, etc).

Es importante reconocer que al prescribir estatinas en adolescentes, el objetivo del tratamiento es disminuir los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. Por lo cual, al no ser la enfermedad una certeza, se convierte en una decisión individual. Próximamente será posible, gracias a ciertas medidas no invasivas, identificar el grupo de adolescentes con más de un factor de riesgo y con lesiones tempranas silentes, quienes serían candidatos a la terapia con estatinas.

Ante la epidemia mundial de obesidad, existe la tendencia a utilizar empíricamente agentes para disminuir la correspondiente epidemia de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, es necesario diseñar, financiar y llevar a cabo nuevos estudios a largo plazo con estatinas, asociadas a monitoreos no invasivos de la progresión de aterosclerosis que comiencen dilucidar los potenciales beneficios y riesgos de la introducción de estos agentes en la niñez.

Traductora: Dra Carolina Carrara

COMENTARIO

Dra. Débora Setton

Jefa de Nutrición del Departamento de Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires

En los últimos años, los pediatras nos encontramos frente a pacientes con enfermedades que, hasta ahora, eran casi exclusivas de los adultos. Las enfermedades crónicas no transmisibles nos preocupan: pacientes con síndrome metabólico, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, insulinoresistencia, dislipidemia, etc.

Entonces...¿Qué hacemos? ¿Es válido indicar los mismos tratamientos disponibles para los adultos?

El uso de estatinas en edades pediátricas es un tema muy controvertido.

Analicemos la situación, por un lado tenemos:

- ♦ a los nuevos conocimientos acerca de la función endotelial, las novedades moleculares (mediadores de inflamación, sustancias que modifican la dinámica de la coagulación sanguínea, otras que alteran la respuesta de la pared vascular a los estímulos, etc) y nuevas partículas indicadoras de riesgo cardiovascular que pueden ser dosadas en los pacientes
- ♦ a múltiples publicaciones que reportan la importancia del perfil lipídico en la progresión de las lesiones ateromatosas
- ♦ a la presión de la industria farmacéutica y la comercialización de una gran variedad de estatinas
- ♦ a los padres de los pacientes que piden una solución para que sus hijos no tengan problemas cardíacos en el futuro.

Por otro lado, en nuestros pacientes tenemos que considerar:

- ♦ el crecimiento: los chicos necesitan variedad y cantidad de nutrientes
- ♦ el desarrollo: la síntesis de hormonas, muchas de ellas tienen como precursor al colesterol, ¿será inocuo bloquear la enzima reguladora de su síntesis?
- ♦ la falta de evidencia acerca de la seguridad de las estatinas a largo plazo, desde edades pediátricas

Entonces nos preguntamos.... ¿Cuál es el tratamiento correcto nuestros pacientes?

No hay una única respuesta que sirva para todos los pacientes, y para cada paciente, no hay una sola respuesta correcta.

No olvidemos que el riesgo cardiovascular está determinado por una serie de factores: el nivel de actividad física, el tipo de alimentación, la presencia o no de sobrepeso, el perfil metabólico completo (incluyendo el metabolismo de la glucosa) y el tabaquismo, entre otros. Así que la detección de valores altos de colesterol, también es una oportunidad para promover un estilo de vida más saludable en toda la familia, sin convertir esto en una "dieta de por vida" por una enfermedad.

Algunos pacientes responden a la dieta, al tratamiento con fitoesteroles y grasas omega 3, y otros no modifican casi nada sus análisis de laboratorio.

De todas formas, "la clínica siempre es soberana"... Además de modificar los otros factores corregibles, y conocer el perfil lipídico, creo que lo más importante es analizar los antecedentes familiares. Hay familias con niveles "no tan altos" de colesterol y con antecedentes de enfermedad coronaria; mientras que en otras, puede haber

varios miembros con hipercolesterolemia, pero sin antecedentes de enfermedad vascular.

En mi opinión, en los antecedentes familiares, está gran parte de la respuesta. Si tenemos un paciente que presenta niveles muy elevados de colesterol, con una familia en la que varios adultos han tenido eventos cardiovasculares, debemos inclinarnos más a considerar la medicación.

Los niños y adolescentes con niveles de LDL-Col mayores a 190 mg% (luego de haber corregido la alimentación y los hábitos), y con antecedentes de eventos cardiovasculares de importancia en la familia, pueden beneficiarse con el uso de estatinas y/o ezetimibe, bajo estrecho seguimiento del especialista en nutrición y el pediatra.

Aún no hay consenso si debe comenzarse el tratamiento farmacológico con estatinas o con ezetimibe. Tampoco tenemos estudios de seguimiento longitudinal a largo plazo de pacientes pediátricos con ezetimibe.

Si luego de analizar cuidadosamente la situación, decidimos medicar con estatinas, hay que acordar con el paciente un seguimiento periódico con controles de laboratorio, elegir las drogas más conocidas y más usadas para aumentar la seguridad. Recordar que estamos corrigiendo factores de riesgo en una edad crítica para el desarrollo.

Como verán, en el rompecabezas del cuidado de la salud cardiovascular desde la infancia, aún nos faltan algunas piezas...