

Editorial

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota en la infancia y la adolescencia: un problema no resuelto



Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents: An Unsolved Problem

Fernando Civeira^{a,*} y Nuria Plana^b^a Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), CIBERCV, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España^b Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme, Hospital Universitari Sant Joan, Universitat Rovira i Virgili, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), CIBERDEM, Reus, Tarragona, España

Historia del artículo:

On-line el 18 de enero de 2017

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad genética monogénica, caracterizada por un defecto en la captación celular de las lipoproteínas plasmáticas, predominantemente lipoproteínas de baja densidad (LDL). Aunque el defecto es ubicuo, donde se hace funcionalmente importante es el hígado, ya que es el órgano encargado de la mayor parte del catabolismo de las LDL plasmáticas. La consecuencia es la acumulación de partículas de LDL en el plasma y su depósito vascular y extravascular, que desencadenan arterioesclerosis prematura, predominantemente coronaria, arco corneal, xantomas tendinosos y xantelasmas¹. La HF es una de las enfermedades metabólicas más frecuentes y se estima que tiene una prevalencia entre 1:250 y 1:500 sujetos de la población general en su forma heterocigota, y entre 1:300.000 y 1:1.000.000 en su presentación homocigota^{2,3}. Mutaciones funcionales en cuatro loci diferentes son causa de la mayoría de los casos de HF: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* y *APOE*, que codifican el receptor de LDL; las apolipoproteínas (apo) B y E, que son el ligandos del receptor de LDL, y la enzima proproteína convertasa subtilina kexina 9, que regula la vida media del receptor de LDL^{2,4}.

El tratamiento hipolipemiente es una prioridad médica para los adultos con HF, ya que, según registros de la época previa a las estatinas, más de la mitad de los varones y en torno a un tercio de las mujeres sufrirán un evento cardiovascular antes de los 60 años en ausencia de tratamiento hipolipemiente. Las estatinas han cambiado la historia natural de la HF y los estudios más recientes indican que la mortalidad por cardiopatía coronaria ha disminuido muy significativamente en los últimos años, al menos un 50%⁵, aunque sigue siendo superior a la de la población general⁶. A pesar de que no se dispone de evidencia de ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con HF, todas las sociedades científicas recomiendan, con pequeñas variaciones, el tratamiento precoz, intensivo y basado principalmente en estatinas de alta potencia para todo adulto con HF^{2,7-9}.

La evidencia del beneficio clínico del tratamiento hipolipemiente de los adultos con HF, aunque se basa en estudios

observacionales o se extrapola de otras poblaciones o procede de ensayos cuyos objetivos no eran eventos clínicos, sino sustitutos como el grosor intimomedial carotídeo, se puede considerar sólida o, al menos, la mejor posible con los medios actuales². Sin embargo, el panorama en los niños y adolescentes es muy diferente, ya que todas las recomendaciones se basan en opiniones de expertos con muy escasa información del potencial beneficio del tratamiento hipolipemiente en esta población.

Los principales argumentos para diagnosticar y tratar la HF en la infancia o la adolescencia con el objetivo de impedir o retrasar la enfermedad cardiovascular pueden resumirse en los siguientes puntos:

- La arterioesclerosis se inicia en los primeros años de la vida, y estudios como el PDAY (*Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth*) demuestran que las primeras lesiones ocurren ya en las primeras décadas de la vida y que la concentración de colesterol en la infancia es un buen predictor de su aparición¹⁰.
- La concentración de colesterol durante la infancia es un buen predictor de enfermedad vascular en la edad adulta¹¹.
- Los estudios de aleatorización mendeliana demuestran que las reducciones de la concentración de colesterol unido a LDL desde el nacimiento y mantenidas durante la vida suponen un beneficio muy superior a reducciones más intensas pero iniciadas en la edad adulta¹².
- Tratar con estatinas a los niños con HF previene el engrosamiento de la pared carotídea que sin tratamiento empieza a ocurrir a partir de los 7 años de edad¹³.
- Se dispone de fármacos como las estatinas, de gran eficacia en la reducción del colesterol unido a LDL en niños y adolescentes, que se han probado seguros y bien tolerados y tienen mucha evidencia sobre la reducción de la enfermedad cardiovascular en población adulta¹⁴.

Un tratamiento farmacológico prolongado con el objetivo de reducir el riesgo de una enfermedad en el medio-largo plazo, a cualquier edad, y muy especialmente en personas jóvenes debe tener como requisito que el riesgo asociado a la intervención sea pequeño, que el beneficio potencial sea importante y que la intervención sea coste-efectiva. Con los datos actualmente disponibles, estos requisitos se cumplen en una proporción

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.10.012>, Rev Esp Cardiol. 2017;70:444-450.

* Autor para correspondencia: Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis, Hospital Universitario Miguel Servet, Avda. Isabel La Católica 1-3, 50009 Zaragoza, España.

Correo electrónico: civeira@unizar.es (F. Civeira).Full English text available from: www.revespcardiol.org/en<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.007>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

importante de niños y adolescentes, especialmente en presencia de una historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, cifras de colesterol unido a LDL muy elevadas o presencia de otros factores de riesgo cardiovascular asociados, por lo que las recomendaciones recientes respaldan la utilización de estatinas en esta población. Sin embargo, hay aspectos muy controvertidos, como a qué edad iniciar el tratamiento farmacológico; qué cifras de colesterol unido a LDL son indicación de iniciar tratamiento; qué dosis y tipo de estatina utilizar en los niños; qué objetivos de colesterol unido a LDL se debe conseguir o qué papel tiene el tratamiento combinado en esta población. El marco teórico parece claro: tratemos precozmente la hipercolesterolemia y evitemos la enfermedad en el futuro, pero la aplicación práctica de ese principio sigue sujeta a muchas incertidumbres.

El artículo de Saltijeral et al. publicado REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA muestra los datos del tratamiento hipolipemiente en un grupo de 217 niños y adolescentes con diagnóstico genético de HF heterocigota y menores de 18 años al inicio del seguimiento del estudio SAFEHEART¹⁵. Los resultados son interesantes y reflejo de las incertidumbres que todavía tenemos en este campo. Se trata de niños y adolescentes (media de edad, 15 años en el momento de la inclusión) tratados en unidades muy seleccionadas y bien motivadas, que pertenecen a familias en que los progenitores están diagnosticados y tan bien concienciados de la importancia de su enfermedad como para colaborar con sus hijos en el estudio, buenos cumplidores como para completar un seguimiento clínico, y una proporción importante de ellos mayores de 18 años al final del seguimiento. A pesar de todos estos argumentos favorables a la intervención, al final del seguimiento una tercera parte no llevaba tratamiento con estatinas, solo el 41% de los niños y adolescentes consiguieron concentraciones de colesterol unido a LDL < 130 mg/dl, y únicamente el 23% de los participantes seguían un tratamiento hipolipemiente susceptible de reducir el colesterol unido a LDL por encima del 50%. Además, hay una enorme heterogeneidad en los tratamientos empleados. Así, un 11% de los niños y adolescentes estaban con ezetimiba en monoterapia, que sería complicado de explicar, y el uso de estatinas parece muy variable representando las estatinas más potentes, atorvastatina y rosuvastatina, el 50% de las prescripciones de estatinas.

Con variaciones, las guías recomiendan reducciones del colesterol unido a LDL por encima del 50% y/o concentraciones < 130 mg/dl a partir, aproximadamente, de los 10 años utilizando estatinas preferentemente en monoterapia^{7-9,14,16}. Aunque no hay que olvidar que las recomendaciones son relativamente recientes y, por lo tanto, su aplicación práctica no es tan inmediata como para reflejarse en un estudio de estas características, parece evidente que hay cierto escepticismo con respecto a ellas, reflejo de las incertidumbres de la literatura.

No es sencillo argumentar la indicación de un tratamiento de por vida a una niña de 12 años sin factores de riesgo, que va a obligarla a controles periódicos, y que acude con su abuela de 79 años perfectamente sana y portadora de la misma mutación que la nieta. Sin duda, es mucho más fácil cuando hay una carga de enfermedad cardiovascular prematura en la familia. El juicio clínico y la individualización del tratamiento son importantes en todas las áreas de la medicina; la información a pacientes y familiares es imprescindible para la prevención de enfermedades a largo plazo; la toma de decisiones debe ser asumida por los pacientes y sus familiares de acuerdo con sus expectativas, preocupaciones y vivencias previas. Si existe un supuesto clínico paradigmático de esas afirmaciones, es el tratamiento de niños con HF, y el estudio que se presenta refleja esa variabilidad fruto de la diversidad entre las familias, la percepción de la gravedad de la enfermedad por médicos, pacientes y familiares, y la ausencia de buena evidencia clínica. El estudio SAFEHEART es un buen ejemplo de cómo se debe hacer las cosas en ciencia para generar información de calidad que pueda mejorar la salud y la supervivencia de esta población en el futuro.

En el intermedio, sigamos las guías de manera razonada y razonable. Son la mejor evidencia disponible. Los niños toleran las estatinas mucho mejor que los adultos, hay estudios de su seguridad a largo plazo, cifras de colesterol > 190 mg/dl son inaceptablemente altas en la mayoría de los casos, el inicio del tratamiento en la infancia y la adolescencia mejora el cumplimiento terapéutico en la edad adulta, muchas niñas y adolescentes tendrán que prescindir de fármacos hipolipemiantes largos periodos de la vida durante los años de maternidad, por lo que unos años de tratamiento previo van a tener, con alta probabilidad, un efecto beneficioso a largo plazo. Informemos a los familiares y a los pacientes, utilicemos fármacos coste-efectivos y seguros, no empleemos dosis máximas en los niños, especialmente por debajo de los 14 años y al inicio del tratamiento, desdramaticemos la toma de fármacos, hagamos cómodos para pacientes y familiares los controles, que deben ser mínimos una vez comprobadas la seguridad y la eficacia del tratamiento, y hagámoslos partícipes de la información que vaya apareciendo y de la toma de decisiones.

CONFLICTO DE INTERESES

F. Civeira ha recibido remuneración por consultoría y ponencias de Amgen, Sanofi, Pfizer y MSD.

BIBLIOGRAFÍA

- Civeira F; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55-68.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-3490.
- Cenarro A, Etxebarria A, De Castro-Orós I, et al. The p.Leu167del mutation in APOE gene causes autosomal dominant hypercholesterolemia by down-regulation of LDL receptor expression in hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2113-2121.
- Sánchez-Hernández RM, Civeira F, Stef M, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in Spain: prevalence and phenotype-genotype relationship. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001545>.
- Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, et al. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:252-260.
- Mundal L, Saranic M, Ose L, et al. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001236.
- Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S1-S8.
- Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, et al. Expert consensus on the detection and clinical management of familial hypercholesterolemia. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25:182-193.
- Anguita Sánchez M, Castro Conde A, Cordero Fort A, et al. Necesidades no cubiertas con el tratamiento hipolipemiente oral: documento de posición de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1083-1087.
- McGill Jr HC, McMahan CA, Zieske AW, et al. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*. 2000;102:374-379.
- Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA*. 2003;290:2271-2276.
- Ference BA. Mendelian randomization studies: using naturally randomized genetic data to fill evidence gaps. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26:566-571.
- Kusters DM, Avis HJ, De Groot E, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA*. 2014;312:1055-1057.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36:2425-2437.
- Saltijeral A, Pérez de Isla L, Alonso R, et al. Attainment of LDL Cholesterol Treatment Goals in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolemia. The SAFEHEART Follow-up Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:444-450.
- Daniels SR, Gidding SS, De Ferranti SD; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S30-S37.