

Respuesta inicial al tratamiento farmacológico en niños y adolescentes con hipercolesterolemia

Initial response to drug treatment in children and adolescents with hypercholesterolemia

Dra. Silvina Cuartas¹, Dra. María Pérez Torre¹, Dra. Marina Galizzi², Dr. Horacio Stinson³

¹ Médica Pediatra. Experta en lípidos. Grupo Dislipidemias, Buenos Aires (Prevención, estudio e investigación de las dislipidemias infantiles)

² Médica Pediatra. Nutrición y diabetes infantil. Grupo Dislipidemias, Buenos Aires

³ Médico Pediatra. Hospital Británico de Buenos Aires. Grupo Dislipidemias, Buenos Aires

Resumen

Introducción: La hipercolesterolemia se asocia con mayor prevalencia de aterosclerosis. Los consensos internacionales avalan el uso de estatinas y ezetimibe en pacientes de 10 años en adelante.

Objetivo: Analizar los resultados en el corto plazo del tratamiento farmacológico en niños.

Material y métodos: Se incluyeron 23 pacientes (10 a 16 años) con colesterol total > 240 mg/dl y LDLc > 160 mg/dl que requirieron tratamiento farmacológico, de los cuales 12 fueron medicados con estatinas y 11 con ezetimibe. Se analizó la respuesta luego de tres meses, tomando como objetivo terapéutico un valor de LDLc < 130 mg/dl.

Resultados: El promedio de disminución del LDLc con ezetimibe fue de 30.9% (DE 18), mientras que con rosuvastatina varió con la dosis: 30.4% (DE 15) con 5 mg/día y 41.6% (DE 19) con 10 mg/día ($p < 0.05$). En el primer control, nueve pacientes no alcanzaron el objetivo terapéutico, y en aquellos que alcanzaron la meta terapéutica los valores promedio de LDLc fueron 112.5 mg/dl con rosuvastatina y 117.5 mg/dl con ezetimibe. No se observaron efectos adversos.

Conclusiones: La efectividad de la rosuvastatina fue dependiente de la dosis. La monoterapia con ezetimibe alcanzó el objetivo terapéutico en el 81% de los pacientes con dosis mínima, y la disminución del LDLc fue similar a la conseguida con 5 mg de rosuvastatina. Si bien la muestra no es representativa de la población general y el número de pacientes tratados es pequeño, el ezetimibe resulta una opción de tratamiento en niños que debe ser considerada y controlada a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: hipercolesterolemia, niños, tratamiento, estatinas, ezetimibe

Abstract

Introduction: Hypercholesterolemia is associated with a higher prevalence of atherosclerosis. International consensus supports the use of statins and ezetimibe in patients ≥ 10 years of age.

Objective: To analyze the short-term results of children who required pharmacological treatment. **Material and methods:** 23 patients (10 to 16 years old) with TC > 240 mg/dl and LDLc > 160 mg/dl who required drug treatment are presented, of whom 12 were medicated with statins and 11 with ezetimibe. The response was analyzed after 3 months, taking LDLc < 130 mg/dl as the therapeutic objective.

Results: The mean decrease in LDLc with ezetimibe was 30.9% (SD 18) while with rosuvastatin the efficacy varied with the dose: 30.4% (SD 15) with 5 mg/d and 41.6% (SD 19) with 10 mg/d ($p < 0.05$). In the first control, 9 patients did not reach the therapeutic goal and in those who did reach the therapeutic goal, the mean LDLc values were 112.5 mg/dl with rosuvastatin and 117.5 mg/dl with ezetimibe. No adverse effects were observed.

Conclusions: The effectiveness of rosuvastatin was dose dependent. Ezetimibe monotherapy reached the therapeutic goal in 81% of patients with the minimum initial dose and the decrease in LDLc was similar to that achieved with 5 mg of rosuvastatin. Although the sample is not representative of the general population and the number of patients treated is small, ezetimibe is a treatment option in children that must be considered and controlled in the long term.

KEYWORDS: hypercholesterolemia, children, treatment, statins, ezetimibe

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la principal causa de muerte en la población adulta en los países desarrollados. El proceso aterosclerótico comienza en la infancia y es progresivo durante toda la vida.¹ Los niveles de lípidos son el resultado de los factores genéticos y ambientales. El exceso de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) se acumula en las arterias produciendo aterosclerosis prematura. El diagnóstico y tratamiento desde la infancia mejoran el pronóstico de la enfermedad.²

El objetivo de este trabajo es revisar y compartir la experiencia registrada mediante el análisis de la tolerancia y la respuesta al tratamiento farmacológico en el corto plazo, en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional y retrospectivo realizado en un consultorio privado pediátrico de lípidos en la Ciudad de Buenos Aires, entre marzo de 2015 y marzo de 2020, mediante una evaluación comparativa de 23 niños y adolescentes que requirieron tratamiento farmacológico. Estos casos surgieron de un total de 227 pacientes pediátricos con hipercolesterolemia atendidos en el período mencionado, entre los que se preseleccionaron 49 pacientes con sospecha de hipercolesterolemia familiar heterocigota, por presentar niveles de colesterol total (CT) > 240 mg/dl y de LDLc > 160 mg/dl. Se excluyeron tres casos, asumidos como hipercolesterolemia de causa secundaria por hipotiroidismo, y 23 que respondieron adecuadamente a los cambios nutricionales.

En el momento de optar por la terapia farmacológica se consideraron los niveles lipídicos, los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana y la percepción familiar sobre el tratamiento farmacológico, que es un aspecto importante a tener en cuenta en pediatría. Los 23 pacientes que requirieron medicación presentaron valores de LDLc > 190 mg/dl persistentemente elevados (o \geq 160 mg/dl con un factor de riesgo o dos de grado medio), sumado al antecedente de al menos uno de los padres con hipercolesterolemia (> 240 mg/dl),

con enfermedad cardiovascular prematura o sin ella (Tabla 1). Al momento de decidir el tratamiento farmacológico se denominó a los pacientes como AF1, quienes tenían antecedente de enfermedad cardiovascular prematura, y AF2, cuando solo registraban hipercolesterolemia en uno de los padres.

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con dislipidemias.

Historia familiar <ul style="list-style-type: none">• Enfermedad coronaria prematura (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, cirugía de <i>bypass</i> coronario, angioplastia con colocación de stent o sin ella) < 55 años (hombres) < 65 años (mujeres) en padres, abuelos, tíos o hermanos.• Padres con colesterol total mayor 240 mg/dl (o dislipidemia conocida).
Factores de riesgo alto <p>HTA (requiere medicación) IMC > percentil 97 Fumador</p> <p>Condiciones de riesgo alto: Diabetes tipo 1 y tipo 2, IRC, trasplante cardíaco, enfermedad de Kawasaki con aneurisma</p>
Factores de riesgo moderado <p>HTA (no requiere medicación) IMC percentil 95 a 97 HDLc < 40 mg/dl</p> <p>Condiciones de riesgo moderado: lupus sistémico, artritis crónica juvenil, enfermedad de Kawasaki sin aneurisma, síndrome nefrótico e infección por VIH.</p>

HTA, hipertensión arterial; IMC, índice de masa corporal, HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; IRC, insuficiencia renal crónica; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
Referencias bibliográficas: 1, 2 y 5.

Después de la visita inicial, todos completaron una etapa previa de seis meses, como mínimo, de recomendaciones de actividad física y dieta hipolipemiante, con una intervención progresiva e individualizada para conseguir la optimización de los hábitos alimentarios.

Los datos obtenidos se agruparon en tres categorías según el fármaco y la dosis utilizada: tratados con rosuvastatina 5 mg/día (6 pacientes); con rosuvastatina 10 mg/día (6 sujetos), y 11 niños que recibieron 5 mg/día de ezetimibe. Se consideró un valor de LDLc < 130 mg/dl como objetivo terapéutico.

Se generó un registro en el que se consignaron: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), los antecedentes personales, familiares y el perfil lipídico básico: colesterol total, triglicéridos

(TG) y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), además de un registro ampliado que incluyó valores de apolipoproteína (apo) B y lipoproteína (Lp) a. Se calculó el colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no HDLc), que se obtiene restando al valor del CT el de HDLc; el LDLc fue calculado con la fórmula de Friedewald ($LDLc = CT - [HDLc + TG/5]$).³ Posteriormente, se evaluó el porcentaje de reducción de LDLc, CT y no HDLc (Tabla 2). Para la realización de las determinaciones de laboratorio se estableció un ayuno de 12 horas, con un estado metabólico estable y estilo de vida habitual. Se consideró una diferencia de dos meses como mínimo sin enfermedades infecciosas, metabólicas agudas o cirugías.⁴

Tabla 2. Características de la población, valores promedios y porcentajes de descenso con cada forma de tratamiento.

	Rosuvastatina 5 mg	Rosuvastatina 10 mg	Ezetimibe 5 mg
n = 23	6	6	11
Sexo	3V/3M	2V/4M	5V/6M
Media de edad	11.5	12.1	11.9
Rango edad	10-12	11-14	10-16
IMC			
< 85	5	5	6
85 a 97	1	-	3
> 97	-	1	2
LDLc	228 ± 40 mg/dl	239 ± 74 mg/dl	188 ± 37 mg/dl
CT	309 ± 43 mg/dl	295 ± 42 mg/dl	265 ± 40 mg/dl
No HDLc	255 ± 44 mg/dl	256 ± 77 mg/dl	204 ± 41 mg/dl
TG	122 ± 22 mg/dl	112 ± 33 mg/dl	128 ± 21 mg/dl
HDLc	48 ± 35 mg/dl	46 ± 30 mg/dl	49 ± 32 mg/dl
Antecedentes familiares			
AF1	5	4	2
AF2	1	2	9
apoB	122.5	136.6	120.1
Lp (a)	45.5	74.5	43.2
CPK	66.5	80.1	79.5

IMC, índice de masa corporal; AF1, antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura; AF2, sin antecedente familiar de enfermedad; CPK, creatina fosfoquinasa; CT, colesterol total; TG, triglicéridos; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; no HDLc, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad; apoB, apolipoproteína B; Lp(a), lipoproteína (a).

Para la evaluación de la tolerancia al tratamiento durante los primeros tres meses, los controles de seguimiento se realizaron cada 45 días e incluyeron el control antropométrico: peso, talla, IMC, control de cumplimiento dietario y farmacológico y control de posible toxicidad medicamentosa. Los perfiles lipídicos y bioquímicos se evaluaron antes y después del tratamiento. El primer control de laboratorio

se realizó luego de tres meses, con determinación de los valores de CT, HDLc, LDLc, TG, glucemia, hepatograma y creatina fosfoquinasa (CPK). La eficacia del tratamiento farmacológico se evaluó por el efecto sobre el porcentaje de disminución del LDLc.

Para el análisis estadístico se empleó el programa Epi-Info 6.04d para el manejo y análisis de los datos. Los resultados se expresan como media ± desviación estándar (DE) en las variables de distribución normal, y como mediana cuando la distribución no fue normal. Para las variables cualitativas se utilizaron intervalos de confianza del 95%. La significación estadística se estableció mediante la prueba de la *t* de Student y la prueba de chi al cuadrado. Las diferencias se consideraron significativas ante un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

La media de edad de los 23 pacientes que se analizaron fue de 11.9 años, con un rango entre 10 y 16 años, con predominio femenino del 56.5% (Tabla 2). La eficacia se midió mediante el porcentaje de descenso del LDLc en el primer control, que fue del 30.9% (DE 18) en los pacientes que recibieron ezetimibe, mientras que en los tratados con rosuvastatina en dosis de 5 mg/día fue del 30.4% (DE 15), y con 10 mg/día, del 41.6% (DE 19) ($p < 0.05$). El promedio global de descenso con rosuvastatina fue del 36% (DE 18) (Tabla 3).

Tabla 3. Valores promedios y porcentajes de disminución con cada forma de tratamiento.

	Rosuvastatina 5 mg	Rosuvastatina 10 mg	Ezetimibe 5 mg
LDLc			
Descenso en mg	60.5 ± 22 mg/dl	98.5 ± 30 mg/dl	60.5 ± 20 mg/dl
% de descenso	30.4 (± 15)	41.6 (± 20)	30.9 (± 10)
IC 95 %	14.8-45.9	21.1-62.1	18.8-42.8
CT			
Descenso en mg	69.5 ± 35 mg/dl	69.5 ± 40 mg/dl	76 ± 1 mg/dl
% de descenso	22.1 (± 9)	23 (± 12)	28.5 (± 5)
IC 95 %	12.1-32.7	10.8-35.1	24.9-32.1
No HDLc			
Descenso en mg	72 ± 37 mg/dl	116 ± 56 mg/dl	70 ± 22 mg/dl
% de descenso	32.8 (± 13)	43.8 (± 8)	34.5 (± 10)
IC 95 %	27.7-41.2	35.5-51.9	18.6-46.9

LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; CT, colesterol total; no HDLc, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad.

El porcentaje de descenso mínimo se observó con 5 mg/día de rosuvastatina (16.5%), mientras que con

10 mg/día se logró la reducción máxima, que fue del 47.9%. En el caso del ezetimibe, la disminución mínima fue del 18.6% y la máxima, del 44.3%.

Del total de los 23 pacientes medicados, 14 (61%) alcanzaron el objetivo terapéutico en el primer control. De los nueve que no lo consiguieron, la distribución fue la siguiente: dosis mínima de rosuvastatina, cinco niños; con rosuvastatina a 10 mg/día, 2 pacientes, y con ezetimibe, otros dos. Ambos tratamientos lograron disminuir el LDLc en forma estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Entre quienes alcanzaron la meta terapéutica, los valores promedio de LDLc fueron de 112.5 mg/dl con rosuvastatina y 117.5 mg/dl con ezetimibe.

El 70% ($n = 16$) de los pacientes presentaron peso adecuado, con IMC por debajo del percentil 85, el 17% ($n = 4$) tenía sobrepeso y el 13% ($n = 3$), obesidad. No se observó una diferencia significativa en la disminución del LDLc vinculada con el IMC, dado que el porcentaje de descenso fue del 32% en normopeso, del 31.71% con sobrepeso y del 32.2% con obesidad ($p < 0.05$).

Los pacientes analizados corresponden a hipercolesterolemias monogénicas y poligénicas, con un valor elevado de apoB > 90 mg/dl en todos los casos, de los cuales el 40% ($n = 9$) presentaba, además, elevación de la Lp (a) > 50 mg/dl.

La eficacia para disminuir el porcentaje de CT fue menor con respecto al LDLc para las tres opciones de tratamiento: 22.1% (DE 10) para rosuvastatina en dosis mínima; 23% (DE 12) con 10 mg/día (DE 28), y 5% (DE 5) para el ezetimibe. En cambio, la disminución del no HDLc fue la más efectiva de los tres parámetros analizados, y los porcentajes observados fueron: 32.8% (DE 13), 43.8% (DE 8) y 34.8% (DE 10) para los pacientes que recibieron rosuvastatina 5 mg/día, 10 mg/día y ezetimibe, respectivamente (Figura 1). La tolerancia de ambos fármacos fue adecuada, no se observaron efectos adversos y no se registraron síntomas digestivos ni dolores musculares. Los valores de CPK y de las enzimas hepáticas fueron normales.

DISCUSIÓN

En pediatría, el tratamiento de primera línea siempre debe comenzar con un cambio en el estilo

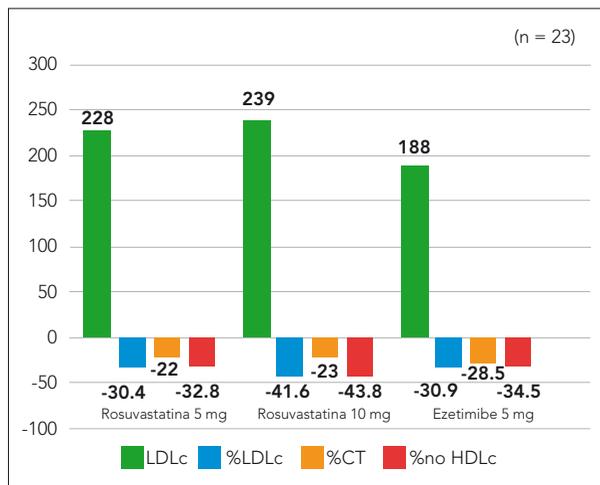


Figura 1. Porcentaje de disminución de cada parámetro analizado con cada tratamiento.

de vida durante seis meses y, posteriormente, reevaluar el perfil lipídico, tal como se hizo con los 49 pacientes preseleccionados, de los cuales 23 (47%) respondieron adecuadamente a los cambios nutricionales.

El abordaje inicial incluye la notificación a los padres de los resultados alterados, destacando que cuando estos son explicados adecuadamente, es posible conseguir una motivación significativa cuyo objetivo será posponer lo máximo posible el inicio de la medicación. Esto permite generar condiciones adecuadas y un entorno favorable. Los consensos recomiendan aprovechar estos momentos para la alfabetización nutricional.^{1,5,6}

En los pacientes con hipercolesterolemias persistentes, con valores de CT > 240 mg/dl o LDLc > 160 mg/dl, que son valores de corte para sospechar hipercolesterolemia familiar,⁷ siempre se debe realizar una consulta especializada.^{2,4} El tratamiento farmacológico debe ser considerado individualmente, con la adecuada evaluación de la relación riesgo-beneficio; diversos autores coinciden en iniciarlo a partir de los 10 años.^{5,6,8} Es importante destacar que para comenzar tratamiento o avanzar con el *screening* familiar en cascada ascendente, no es imprescindible realizar el estudio genético.

Es aceptado universalmente que la meta del tratamiento en pacientes pediátricos de 10 años en adelante con hipercolesterolemia es lograr un valor de LDLc < 130 mg/dl.^{6,9} Por su parte, en niños de entre 8 y 10 años con valores iniciales muy elevados,

Tabla 4. Descenso porcentual de LDLc según la bibliografía consultada.

Autores y año (Ref. n°)	Estatinas	Autores y año (Ref. n°)	Ezetimibe (monodroga)
López Rodríguez 2009 ²²	20% y el 55%	Bruckert y col. 2003 ²³	18%-20%
Kusters y col. 2014 ¹⁵	Hasta 40%	Moráis López y col. 2009 ⁸	18%
Mata y col. 2015 ¹⁶	Hasta 55%	Yeste y col. 2009 ²⁰	29%
Grundty y col. 2018 ¹⁴	20-40%	Araujo y col. 2012 ¹⁹	25.7%
Araujo y col. 2016 ²⁷	41.5%	Araujo y col. 2016 ²⁷	27.6%
Arroyo Díez y col. 2019 ¹	Hasta 40% Efecto dosis dependiente	Grupo ESC y EAS 2017 ⁹	15%-20%
Corredor Andrés y col. 2020 ¹¹	18-45%	Arroyo y col. 2019 ¹	15%-20%

se alcanza el objetivo logrando una reducción del 30% al 50% respecto de los niveles iniciales de LDLc.^{10,11} Con las tres opciones terapéuticas, 14 pacientes (61%) lograron un nivel de LDLc inferior a 130 mg/dl en el primer control; no obstante, entre quienes estuvieron por encima de ese valor, seis alcanzaron una reducción del 30% al 50% del LDLc antes del tratamiento.

Las estatinas son el fármaco de primera elección en adultos, porque inhiben competitivamente la enzima limitante de la síntesis del colesterol endógeno (OH-metilglutaril CoA reductasa),^{5,6,9} lo que estimula la producción de receptores de LDLc generando la disminución del LDLc. Son muy efectivas y, en general, bien toleradas,¹² pero la efectividad varía según la dosis y el tipo de estatina utilizada (Tabla 4). En los niños que recibieron rosuvastatina la respuesta fue dependiente de la dosis: 30.4% entre quienes recibieron 5 mg/día y 41.6% con 10 mg/día. Pero, a diferencia de los adultos, en quienes se recomienda comenzar con altas dosis, en pacientes pediátricos los distintos consensos⁵⁻⁷ coinciden en comenzar con la dosis más baja, probar la tolerabilidad y ajustarla en los distintos controles hasta alcanzar al objetivo terapéutico.^{8,13} No obstante, la rosuvastatina administrada en una dosis de 5 a 10 mg/día se considera un fármaco de “moderada intensidad” porque provoca un descenso del 20% al 40% del LDLc,¹⁴ que coincide con la eficacia observada en este trabajo. Kusters y colaboradores han comunicado descensos del 40% en pacientes pediátricos,¹⁵ mientras que Mata y su grupo han publicado reducciones mayores, de hasta el 55%.¹⁶ Diversos autores coinciden y califican las estatinas como el fármaco de primera elección en hipercolesterolemias graves, con “grado de recomendación A” cuando los valores son compatibles con hipercolesterolemia familiar.^{11,16}

En la actualidad, las estatinas están aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos y por la Agencia Europea del Medicamentos (EMA), en niños mayores de 10 años.¹¹ Es importante considerar que las estatinas se metabolizan utilizando el sistema enzimático citocromo P450 y tienen interacciones medicamentosas con fungicidas, eritromicina y macrólidos, entre otros.^{17,18} Por lo tanto, al inicio del tratamiento, a cada uno de los padres de los pacientes que integran este trabajo se les entregó un listado con los medicamentos que no deben ser asociados con rosuvastatina y que, en caso de realizar una consulta por guardia, el médico interviniente debía ser informado. Es importante destacar que por ser teratogénicas están contraindicadas en el embarazo, por lo que es necesario realizar una adecuada anticoncepción en adolescentes.^{17,18}

Estos pacientes con fuertes antecedentes son los que más se benefician recibiendo tratamiento farmacológico en forma temprana con estos fármacos.^{2,19} Entre los 12 niños que fueron medicados con rosuvastatina, 10 pertenecían a la categoría que denominamos AF1, con diagnóstico probable de hipercolesterolemia familiar monogénica. Si bien las estatinas se consideran el tratamiento farmacológico de primera línea para niños y adolescentes con dislipidemias graves que no responden al tratamiento dietario, solo están aprobadas por la FDA para jóvenes con hipercolesterolemia familiar.^{1,16} Ante esto, el ezetimibe resulta una opción de abordaje alternativo como monoterapia en pacientes intolerantes a las estatinas o a las resinas, o con dislipidemias poligénicas moderadas o graves, que cumplen con criterios de medicación y no responden a los cambios de hábitos por un período considerable, de 6 a 12 meses.^{20,21} Por esta razón, en 11 pacientes

se decidió comenzar el tratamiento con ezetimibe, dado que existe suficiente experiencia y bibliografía que avala su indicación en pediatría.²

En décadas anteriores se utilizaron las resinas, pero han sido relegadas por mala tolerancia digestiva, baja adhesión al tratamiento y porque pueden interferir en la absorción de vitaminas liposolubles y minerales.²² En 2003, Bruckert y colaboradores destacaron que disminuir la absorción de colesterol resulta un objetivo importante para controlar los niveles séricos.²³ Diversos autores han señalado que si bien el ezetimibe puede modificar la absorción de fitoesteroles,^{22,23} esto no ocurre con las vitaminas liposolubles o con otros nutrientes,^{2,20,22} lo cual es de suma importancia en pediatría. Esto ha dado lugar a que comience a ser utilizado en poblaciones pediátricas como monodroga, ya que basa su acción en disminuir la absorción del colesterol (tanto dietario como biliar) a nivel intestinal.^{8,11} Actúa inhibiendo específicamente la proteína transportadora Niemann-Pick C1 Like 1, que regula el canal de entrada del colesterol al enterocito.²⁴ La menor captación de colesterol intestinal aumenta secundariamente la expresión y producción de receptores de LDLc,²³⁻²⁶ lo que genera disminución del LDLc del 25% al 28% en pacientes pediátricos.^{19,27} Como su acción se produce a nivel intestinal, no requiere absorción y solo el 10% de la droga tiene un efecto sistémico,^{2,15} lo que contribuye a evitar los efectos generales. Kusters y colegas, en 2015, en un ensayo clínico a doble ciego, no observaron diferencias con respecto a los efectos adversos registrados entre el ezetimibe y el placebo, ni tampoco interacciones medicamentosas con las estatinas u otros fármacos estudiados.²⁸ Diversos autores destacan que el ezetimibe tiene un buen perfil de seguridad, con un escaso número de interacciones farmacológicas porque no se metaboliza a través del sistema citocromo P450.^{22,26} Estudios publicados realizados en niños no observaron compromiso del crecimiento o del desarrollo sexual o madurativo,^{2,20,21} y demostraron que es un fármaco seguro y bien tolerado.^{2,8} Se han descrito algunas reacciones adversas muy poco frecuentes, como síntomas gastrointestinales, diarrea, dolor abdominal, cefalea, miopatías y elevación de la CPK y de las enzimas hepáticas,¹¹ pero no fueron observadas en ninguno de nuestros pacientes analizados.

El ezetimibe está autorizado por la FDA y la EMA en niños a partir de los 10 años, al igual que en la Argentina, que está aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) a partir de esa edad;¹⁹ disminuye los niveles de LDLc entre el 15% y el 20%.^{9,11} Si bien generalmente se usa como coadyuvante del tratamiento con estatinas, para reducir las dosis o incrementar su eficacia, también puede emplearse en monoterapia.² La dosis inicial recomendada es de 5 a 10 mg/día,²⁹ administrada en una sola toma; Araujo y colaboradores proponen utilizar 5 mg en niños menores de 10 años y 10 mg por encima de esa edad,¹⁹ mientras que otros autores mencionan 10 mg como la dosis habitual.^{22,30} En todos los pacientes que integran este estudio se comenzó con la menor dosis (5 mg), y el 81% (9 de 11 pacientes) alcanzó el objetivo terapéutico luego de tres meses de medicación; posteriormente, solo se indicó el aumento de la dosis a 10 mg en los dos niños que no lograron niveles de LDLc < 130 mg/dl.

La efectividad observada con ezetimibe con dosis mínima inicial fue del 30.9% (DE 18), y resultó muy similar a la obtenida con 5 mg/día de rosuvastatina, que fue del 30.5% (DE 15), y superior a otros estudios en poblaciones pediátricas que utilizaron ezetimibe como monoterapia. Moráis López y colegas⁸ registraron disminuciones del LDLc del 18%, Yeste y su equipo²⁶ encontraron un descenso del 29% en pacientes de entre 5 y 15 años, mientras que en nuestro país, en el Hospital Garrahan, Araujo y colegas han comunicado una eficacia del 25.7% (DE 12.3) y lo proponen como terapia de inicio en niños con hipercolesterolemias graves, para evaluar posteriormente la incorporación de una estatina si no se alcanza la meta terapéutica.¹⁹ El mismo grupo de trabajo, en años posteriores, de acuerdo con sus estudios observacionales y de registro, concluye que las estatinas son más efectivas, pero el ezetimibe tiene menos toxicidad.^{2,27}

Como hipótesis para la mayor eficacia observada en los pacientes presentados, con relación a otros trabajos, creemos que puede deberse a tres factores: a) que los 9 de los 11 pacientes presentaban antecedentes familiares correspondientes a la categoría que denominamos AF2, que excluye la presencia de enfermedad cardiovascular prematura, lo cual hace suponer que probablemente se tratase

de hipercolesterolemias de origen poligénico; b) que haya existido mayor acatamiento de recomendaciones y optimización de la dieta por parte del grupo familiar, y c) que debido a la gran variabilidad interindividual en la absorción del colesterol, algunos de estos pacientes podrían ser hiperabsorbedores y, por lo tanto, más sensibles a la acción del ezetimibe.

Desde fines de la década de 1990 se conoce que, en líneas generales, el promedio de absorción es del 50% del colesterol ingerido, pero existe un 30% de personas cuya absorción es más elevada.³¹ El rango de absorción varía entre el 20% y el 80%;²⁴⁻³¹ por otra parte, la ecuación de absorción no es lineal, ya que se han descrito interacciones que dependen del tipo de grasas consumidas y otros micronutrientes.^{32,33}

La eficacia con el tratamiento farmacológico fue evaluada principalmente en tres parámetros: LDLc, CT y no HDLc, y el mayor porcentaje de descenso se observó a nivel del no HDLc con las tres opciones terapéuticas. Este parámetro resulta de gran utilidad porque es de fácil determinación, no requiere ayuno para su evaluación y, además, ha sido identificado como un predictor significativo de aterosclerosis, tanto en niños como en adultos.¹⁸ Se considera una herramienta útil para identificar a los pacientes pediátricos con riesgo aumentado de presentar dislipidemias en la adultez,³⁴ permite mejorar la valoración del riesgo cardiovascular y definir la necesidad de intervención.³⁵ La mayor eficacia observada sobre el no HDLc responde al doble beneficio que generan ambos fármacos, que disminuyen el colesterol total y producen una elevación del HDLc, que en el caso de las estatinas puede llegar hasta el 10%,^{1,12} y solamente alcanza del 1% al 5% con la utilización del ezetimibe como monodroga.^{22,23} Ninguno de los pacientes estudiados recibió tratamiento combinado, porque en este trabajo solo se analizó la respuesta al tratamiento en el primer control y con dosis iniciales. No obstante, la asociación de estatinas y ezetimibe se considera una recomendación de grado A¹⁶ para los pacientes que no toleran dosis altas de estatinas, o en hiperlipidemias familiares graves cuando no se alcanzan los objetivos del tratamiento.

Entre las limitaciones de este estudio cabe mencionar que el diseño retrospectivo tiene desventajas con respecto a las observaciones de estudios prospectivos aleatorizados y a doble ciego, pero la presencia de parámetros de riesgo elevado en niños obliga éticamente a decidir la mejor opción posible y debilita la posibilidad de comparación con un grupo control que reciba un placebo. Además, la recolección retrospectiva de los datos hace que algunos parámetros a controlar resulten menos definidos o tengan un registro ocasional, como la consignación de reacciones adversas. No obstante, a pesar de esto, el trabajo aporta información sobre la tolerancia y la respuesta farmacológica en niños y adolescentes con hipercolesterolemia, ya que existen pocos estudios en la población pediátrica que evalúen la acción del ezetimibe.

En los últimos años se ha registrado un aumento de la información disponible sobre el uso de fármacos hipolipemiantes en pacientes pediátricos, y en líneas generales faltan datos de estudios a largo plazo. Son ampliamente conocidos los beneficios del tratamiento temprano en prevención cardiovascular, principalmente en la población de riesgo; no obstante, no resulta sencillo el uso prolongado de medicación desde la infancia y ha sido objeto de gran controversia en el mundo pediátrico.^{36,37} Aunque existe cierto nivel de consenso sobre las indicaciones y el seguimiento, todavía no se cuenta con recomendaciones generalizadas, pero es unánime que optimizar el estilo de vida permite mejorar los resultados, al igual que el control de los factores de riesgo cardiovascular, y que el tratamiento farmacológico tiene indicaciones precisas. Es importante tener en cuenta, e incluir, la actitud de los padres y la percepción familiar sobre la conducta terapéutica, lo cual ayudará a mejorar la adhesión.^{8,16}

CONCLUSIONES

La efectividad de la rosuvastatina fue dependiente de la dosis y la mayor eficacia se observó con 10 mg de rosuvastatina. No obstante, los consensos pediátricos internacionales recomiendan comenzar con la menor dosis necesaria.

La monoterapia con ezetimibe logró alcanzar el objetivo terapéutico en la mayoría de los casos

con una dosis inicial mínima, y la disminución del LDLc fue mayor que en otros estudios publicados. Si bien la muestra no es representativa, el ezetimibe resulta una opción válida de tratamiento en niños, que debe ser considerada y controlada a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arroyo Díez FJ, Romero Albillos JA, López Valero GN. Dislipemias en edad pediátrica. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 1:125-140, 2019.
2. Araujo MB. Hipercolesterolemia familiar. Enfoque desde la pediatría. *Medicina Infantil XXVI*:287-295, 2019.
3. Elikir G, Araujo M. Dislipidemias en niños y adolescentes. En: Villariño J, Lorenzatti A. *Lipidología: presente y futuro. Del metabolismo y la biología vascular, a la práctica clínica*. Buenos Aires: Ediciones Médicas del Sur; 2013. Pp. 192-224.
4. Cook C, Elizari A, Galindo E, Giunta G, Guinot M, Huerín M, et al. Consenso de Prevención Cardiovascular en la Infancia y la Adolescencia. Área de Consensos y Normas. *Arch Argent Pediatr* 117(Supl 6):205-242, 2019.
5. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents. Report, Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary. *Pediatrics* 128(5):213-256, 2011.
6. Comité de Nutrición de la Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre manejo de las dislipidemias en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 113(2):177-186, 2015.
7. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Schreier L, Corral P, Aimone D, et al. Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre hipercolesterolemia familiar. Elaborado por la Sociedad Argentina de Lípidos 1-51, 2014.
8. Moráis López A, Lama RA, Dalmau Serra J. Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. *An Pediatr (Barc)* 70:488-496, 2009.
9. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), European Atherosclerosis Society (EAS) sobre el tratamiento de las dislipemias. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol* 70(2):115.e1-115.e64, 2017.
10. 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* 381:1547-1556, 2019.
11. Corredor Andrés B, Güemes M, Muñoz Calvo MT. Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: cribado, diagnóstico y tratamiento. *Pediatr Integral XXIV*(3):166-173, 2020.
12. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 7,7:CD006401, 2017.
13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskina KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 290:140-205, 2019.
14. Grundy S, Stone N, Bailey A, Beam C, Birtcher K, Blumenthal R, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 73(24):3168-3209, 2019.
15. Kusters DM, Avis HJ, De Groot E, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 312:1055-1057, 2014.
16. Mata P, Alonso R, Ruiz A, González-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria* 47(1):56-65, 2015.
17. Tapia Ceballos I, Picazo Angelín B, Ruiz García C. Uso de estatinas durante la infancia. *An Pediatr (Barc)* 68(4):385-392, 2008.
18. Gambetta J, Araujo M, Chiesa P. Dislipemias en la edad pediátrica. Importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *Rev Urug Cardiol* 34:313-323, 2019.

19. Araujo M, Botto P, Massa C. Uso de ezetimibe en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en niños y adolescentes. *An Pediatr (Barc)* 77(1):37-42, 2012.
20. Yeste D, Chacón P, Clemente M, Albisu M, Gussinyé M, Carrascosa A. Ezetimibe as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 22:487-492, 2009.
21. Clauss S, Wai KM, Kavey RE, Kuehl K. Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. *J Pediatr* 154:869-872, 2009.
22. López Rodríguez I. Tratamiento farmacológico de las dislipemias. *SEMERGEN* 35(Supl 3):38-47, 2009.
23. Bruckert E, Giral P, Tellier P. Perspectives in cholesterol-lowering. *Circulation* 107:3124-3128, 2003.
24. Civeira F, Baila-Rueda L, De Castro-Orós I, Mateo-Gallego R, Cenarro A. Novedades en el metabolismo lipídico. *Nefrología Sup Ext* 4(4):9-17, 2013.
25. Barja S, Cordero M, Baeza C, Hodgson B. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en niños y adolescentes: Recomendaciones de la Rama de Nutrición de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatr* 85 (3): 367-377, 2014.
26. Carretero Colomer M. Ezetimibe. Inhibidor selectivo de la absorción del colesterol. *OFFARM* 24(3):106-108, 2005.
27. Araujo MB, Pacce MS. A 10-year experience using combined lipid-lowering pharmacotherapy in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 29(11):1285-1291, 2016.
28. Kusters DM, Caceres M, Coll M, Cuffie C, Gagné C, Jacobson MS, et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 166:1377-1484, 2015.
29. Van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagné C, Shi G, et al. Efficacy and Safety of Coadministration of Ezetimibe and Simvastatina in Adolescents with Heterozygous familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 52:1421-1429, 2008.
30. Filippatos T, Mikhailidis D. Lipid-lowering drugs acting at the level of the gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 15(5):490-516, 2009.
31. Bosner SM, Lange LG, Stenson WF, Ostlund RE Jr. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotopic tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res* 40:302-308, 1999.
32. Oriondo Gates R, Bernui Leo I, Valdivieso Izquierdo L, Estrada Menacho E. Relación entre colesterol dietario, consumo de huevo y perfil lipídico en adultos aparentemente sanos, según grupos de edad. *An Fac Med* 74(1):27-30, 2013.
33. Reyna GS, Valenzuela R, Villanueva M. Acción de flavonoides sobre la conversión de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga a partir de ácidos grasos esenciales. *Rev Chil Nutr* 45(2):153-162, 2018.
34. Ruminska M, Czerwonogrodzka A, Pyrzak B. Evaluation of usefulness of non-HDLc in children and adolescents with abdominal obesity. *Ped Pol* (1):1-5, 2010.
35. Cuartas S, Pérez Torre M. Evaluación comparativa entre el colesterol no-HDL y el colesterol-LDL en niños y adolescentes. *Rev Cubana Pediatr* 89(1), 2017.
36. Lamaida N, Capuano E, Pinto L, Capuano E, Capuano R, Capuano V. The safety of statin in children. *Acta Paediatr* 102(9):857-862, 2013.
37. De Ferranti S, Ludwig DS. Storm over statins - the controversy surrounding pharmacologic treatment of children. *N Engl J Med* 359:1309-1312, 2008.