

Revista Argentina de
LÍPIDOS

Volumen 2 - Número 3 | AÑO 2018

Discordancia lipídica y ateromatosis subclínica carotídea en pacientes con síndrome metabólico

Dr. Walter Masson, Dr. Teo Epstein, Dra. Melina Huerín, Dr. Martín Lobo, Dra. Graciela Molinero, Dra. Adriana Angel, Dr. Gerardo Masson, Dra. Diana Millan, Dr. Salvador De Francesca, Dra. Laura Vitagliano, Dr. Alberto Cafferata

Evaluación comparativa de dislipidemias en pacientes pediátricos con peso normal, con hipovitaminosis D y sin esta alteración

Dra. Silvina Cuartas, Dra. María Pérez Torre, Dra. Marina Galizzi, Dr. Juan Patricio Nogueira

Terapia con estatinas en los síndromes coronarios agudos

Dr. Augusto Lavallo Cobo, Dr. Alberto Cafferata

3

Volumen 2
Año 2018

Revista de la Sociedad Argentina de LÍPIDOS

COMITÉ EDITORIAL

Directores

Cafferata, Alberto
Nogueira, Juan Patricio

Directores adjuntos

Corral, Pablo
Elikir, Gerardo
Masson, Walter

Directores asociados

Aimone, Daniel
Berg, Laura
Brites, Fernando
Esteban, Eduardo
Lorenzatti, Alberto
Lozada, Alfredo
Rey, Ricardo
Rivas, Juan Carlos
Schreier, Laura
Siniawski, Daniel
Spitz, Bernardo
Vilariño, Jorge

Editores asociados

Berg, Gabriela
Brites, Fernando
Bañares, Virginia

Editores internacionales

Santos, Raúl (Brasil)
Alonso, Rodrigo (Chile)
Cuevas, Ada (Chile)
Badimon, Juan José (EE.UU.)
Valero, René (Francia)

Revista Argentina de Lípidos

Vol. 2 N° 3, año 2018

Propietario Editor Responsable

Sociedad Argentina de Lípidos

Directores

Cafferata, Alberto
Nogueira, Juan Patricio

Domicilio legal

Ambrosio Olmos 820, (X5000JGQ)
Ciudad de Córdoba, Argentina
Tel.: 351-400-0000
E-mail: info@lipidos.org.ar

ISSN

2545-837X

Edición: Agosto 2018

Ciudad de Córdoba

Editada por

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Arias 2624 (C1429DXT)

Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Tel.: 54 11 4702 1011

www.siic.salud.com

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial en cualquier forma o por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica.

La veracidad de la información sometida y de los datos es responsabilidad exclusiva del autor y podría no expresar opinión o información alguna de IVAX Argentina S.A. o las empresas pertenecientes al mismo grupo. Este es un medio informativo sólo para los profesionales de la salud. Los datos presentados son meramente informativos, por lo que no deberán ser utilizados para fines diagnósticos ni terapéuticos. Distribución gratuita en Argentina.

Índice

- COMENTARIO DEL EDITOR 63 **Dr. Juan Patricio Nogueira**
- ARTÍCULOS ORIGINALES 65 **Discordancia lipídica y ateromatosis subclínica carotídea en pacientes con síndrome metabólico**
Dr. Walter Masson, Dr. Teo Epstein, Dra. Melina Huerín, Dr. Martín Lobo, Dra. Graciela Molinero, Dra. Adriana Angel, Dr. Gerardo Masson, Dra. Diana Millan, Dr. Salvador De Francesca, Dra. Laura Vitagliano, Dr. Alberto Cafferata
- 72 **Evaluación comparativa de dislipidemias en pacientes pediátricos con peso normal, con hipovitaminosis D y sin esta alteración**
Dra. Silvina Cuartas, Dra. María Pérez Torre, Dra. Marina Galizzi, Dr. Juan Patricio Nogueira
- REVISIÓN 80 **Terapia con estatinas en los síndromes coronarios agudos**
Dr. Augusto Lavallo Cobo, Dr. Alberto Cafferata

Estimados Lectores

En esta tercera edición de la Revista Argentina de Lípidos hablamos de la implicancia del metabolismo lipídico en distintos cuadros clínicos. Comenzamos con el primer artículo original: discordancia lipídica y ateromatosis subclínica carotídea en pacientes con síndrome metabólico (SM). Este trabajo se centró sobre el colesterol no HDL como parámetro de partículas remanentes en pacientes con SM. Se encontró una asociación significativa con la ateromatosis subclínica. Utilizar este parámetro (colesterol no HDL), de fácil cálculo en el consultorio, nos permitirá hacer el seguimiento de los pacientes que se encuentran en riesgo cardiovascular.

El segundo artículo original está dirigido al papel de la vitamina D y el metabolismo lipídico en la población pediátrica. Es sabido el alto porcentaje de deficiencia de vitamina D en el mundo occidental, generalmente asociado con la obesidad. En este trabajo se estudió una población pediátrica con peso normal con el fin de poder determinar qué tipo de influencia presenta la hipovitaminosis D en la dislipidemia en pediatría, lo cual demuestra la influencia que tiene la vitamina D en el aumento de los valores de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y del índice triglicéridos/colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad como marcador de resistencia a la insulina.

Por último, contamos con una revisión sobre el tratamiento hipolipemiante con estatinas en los pacientes con síndromes coronarios agudos. Esta emergencia cardiológica requiere reducir rápidamente los valores de colesterol para disminuir el riesgo; las estatinas en altas dosis han sido eficaces, aunque actualmente se ha abierto el arsenal terapéutico a otros hipolipemiantes, como el ezetimibe y los inhibidores de PCSK9.

Dr. Juan Patricio Nogueira
Director

Discordancia lipídica y ateromatosis subclínica carotídea en pacientes con síndrome metabólico

Lipid discordance and subclinical carotid atherosclerotic plaques in patients with metabolic syndrome

Dr. Walter Masson,^{1,2} Dr. Teo Epstein,¹ Dra. Melina Huerín,¹ Dr. Martín Lobo,^{1,2} Dra. Graciela Molinero,¹ Dra. Adriana Angel,¹ Dr. Gerardo Masson,¹ Dra. Diana Millan,¹ Dr. Salvador De Francesca,¹ Dra. Laura Vitagliano,¹ Dr. Alberto Cafferata^{1,2}

¹Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular, Sociedad Argentina de Cardiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

²Sociedad Argentina de Lípidos, Córdoba, Argentina.

Resumen

Introducción: Los pacientes con síndrome metabólico (SM) con discordancia lipídica podrían tener mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica. Los objetivos fueron: determinar la prevalencia de discordancia lipídica en una población de pacientes con SM en prevención primaria, e investigar la asociación entre la discordancia lipídica y la presencia de placa aterosclerótica carotídea (PAC).

Métodos: Se incluyeron sujetos mayores de 18 años con diagnóstico de SM (clasificación ATP-III), sin enfermedad cardiovascular, diabetes ni tratamiento hipoglucemiante/hipolipemiante, provenientes de seis centros de cardiología. Se definió discordancia lipídica cuando, independientemente del valor de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), el valor de colesterol no asociado con proteínas de alta densidad (colesterol no HDL) superaba 30 mg/dl el valor de LDLc. Se identificó la presencia de PAC por ultrasonido. Se realizaron análisis univariados y multivariados explorando la asociación entre la discordancia lipídica y la presencia de PAC.

Resultados: Se incluyeron 218 pacientes (61.5% hombres, media de edad: 52.7 años). La prevalencia de discordancia lipídica fue del 67%. El 29.4% de los pacientes mostró PAC. Esta proporción fue mayor en los sujetos con discordancia lipídica, en comparación con los pacientes sin este patrón lipídico (34.3% vs. 19.4%; $p = 0.02$). En el análisis univariado (OR: 2.16; IC 95%: 1.10 a 4.24; $p = 0.02$) y en el multivariado (OR: 2.35; IC 95%: 1.16 a 4.80; $p = 0.018$), la presencia de discordancia lipídica se asoció con mayor probabilidad de presentar PAC.

Conclusión: En pacientes con SM, la discordancia lipídica se asoció con mayor prevalencia de PAC. Evaluar dichos sujetos con esta estrategia podría identificar a los pacientes con mayor riesgo cardiovascular residual.

PALABRAS CLAVE: síndrome metabólico, discordancia lipídica, placa aterosclerótica carotídea

Abstract

Introduction: Patients with metabolic syndrome (MS) and a lipid discordance may have a greater prevalence of carotid atherosclerotic plaques (CAP). The objectives were: 1) To assess the prevalence of lipid discordance in a population of patients with MS undergoing primary prevention; 2) To investigate the association between lipid discordance and the presence of CAP.

Methods: Subjects > 18 years of age with a diagnosis of MS (ATP-III classification) without cardiovascular disease, diabetes, or hypoglycemic agents/lipid-lowering treatment from six cardiology centers were included. Lipid discordance was defined when, regardless of the LDLc level, the non-HDL cholesterol value exceeded the LDLc value by 30 mg/dl. Presence of CAP was identified by ultrasonography. Univariate and multivariate analyses were performed to explore the association between lipid discordance and presence of CAP.

Results: The study sample consisted of 218 patients (61.5% men; mean age, 52.7 years). Prevalence of lipid discordance was 67%. CAP was found in 21.4% of patients, but the proportion was higher in subjects with lipid discordance as compared to those without this lipid pattern (34.3% vs. 19.4%, $p = 0.02$). In both the univariate (OR: 2.16; 95% CI: 1.10-4.24; $p = 0.02$) and the multivariate analysis (OR: 2.35; 95% CI: 1.16-4.80; $p = 0.018$), presence of lipid discordance was associated to an increased probability of CAP.

Conclusion: In patients with MS, lipid discordance was associated to a greater prevalence of CAP. Evaluation of these patients with this strategy could help to identify subjects with higher residual cardiovascular risk.

KEYWORDS: metabolic syndrome, lipid discordance, carotid atherosclerotic plaques

Recibido en julio de 2018 – Aceptado en agosto de 2018
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Dr. Walter Masson. E-mail: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de trastornos metabólicos que aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares.^{1,2} Niveles elevados de glucosa en sangre, cifras de presión arterial elevadas, triglicéridos altos, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDLc) bajo y obesidad abdominal constituyen los componentes principales del SM.³ En las últimas dos décadas, diferentes definiciones de SM fueron propuestas por distintas sociedades científicas.⁴⁻⁶ Una de las definiciones más aceptadas es la propuesta por el tercer informe del comité de expertos del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) sobre detección, evaluación y tratamiento del colesterol sanguíneo elevado en adultos (*Adult Treatment Panel III* [ATP III]).⁵

Independientemente de la definición utilizada, el perfil lipídico en los pacientes con SM suele caracterizarse por un nivel elevado de triglicéridos, valores bajos de HDLc y mayor número de remanentes de colesterol y de partículas de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoprotein cholesterol*, LDLc) pequeñas y densas.⁷ Si bien el LDLc es considerado como el objetivo terapéutico primario, las guías recientes reconocen el colesterol no asociado con HDL (colesterol no HDL) como una meta lipídica relevante.⁸⁻¹⁰ Este marcador lipídico es fácil de obtener y estima con mayor precisión el total de las partículas aterogénicas. Por consenso, la meta de colesterol no HDL se ubica 30 mg/dl por encima de la meta de LDLc.

Existe evidencia de que la presencia o ausencia de una placa aterosclerótica carotídea (PAC) mejora la predicción de eventos cardiovasculares al ser incorporada esta información en un modelo conformado con los factores de riesgo tradicionales.¹¹

Teniendo en cuenta lo anterior, planteamos la posibilidad de que los pacientes con SM con niveles de colesterol no HDL 30 mg/dl por encima del valor de LDLc (discordancia lipídica) presenten mayor prevalencia de ateromatosis subclínica.

Los objetivos de nuestro trabajo fueron: determinar la prevalencia de discordancia lipídica en una población de pacientes adultos con SM sin enfermedad cardiovascular, diabetes ni tratamiento hipolipemiente/hipogluceante previo e investigar la asociación entre la discordancia lipídica y la presencia de PAC.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio descriptivo, transversal, multicéntrico, de muestras consecutivas obtenidas en consultorios de prevención cardiovascular de seis centros de cardiología de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y del Gran Buenos Aires.

Se definió SM ante la presencia de al menos tres de los siguientes cinco criterios (definición del ATP III): circunferencia de cintura elevada (> 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres), triglicéridos elevados (> 150 mg/dl), HDLc bajo (< 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres), aumento de la presión arterial (sistólica > 130 mm Hg o diastólica > 85 mm Hg) y elevación de la glucemia en ayunas (> 110 mg/dl). Los criterios de exclusión fueron: antecedentes cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, revascularización coronaria, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica), diabetes mellitus, terapia hipolipemiente o hipogluceante concomitante.

El peso y la altura fueron registrados y expresados como índice de masa corporal (peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado). La circunferencia de cintura se midió en el plano horizontal, a medio camino entre el margen inferior de las costillas y el borde superior de la cresta ilíaca.

Se analizaron variables clínicas y de laboratorio (perfil lipídico con 12 horas de ayuno que incluyó colesterol total, HDLc y triglicéridos). El LDLc se calculó a partir de la fórmula de Friedewald. Se eligió como marcador de resistencia a la insulina la relación triglicéridos/HDLc.

Independientemente del nivel de LDLc, se definió que el paciente tenía discordancia lipídica cuando el valor de colesterol no HDL superaba 30 mg/dl el valor de LDLc.

Se exploraron las arterias carótidas en forma no invasiva mediante imágenes ultrasónicas en modo bidimensional. Se definió PAC cuando se cumplían los siguientes requisitos: 1) espesor de la pared anormal (definida como un espesor mediointimal > 1.5 mm); 2) estructura anormal (protrusión hacia la luz, pérdida de alineación con la pared adyacente), y 3) ecogenicidad anormal de la pared.

Análisis estadístico

Los datos continuos entre dos grupos se analizaron con la prueba de la *t* de Student si la distribución de las variables era normal, o con la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon si no lo era. El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de *chi* al cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE), mientras que las variables categóricas se expresaron como porcentajes. La correlación entre el LDLc y el colesterol no HDL se estimó con la prueba de Pearson. Se realizó un modelo de regresión logística múltiple para explorar la asociación entre el patrón de discordancia lipídica y la presencia de PAC, incluyendo si se encontrase, las variables no lipídicas con un valor de $p < 0.05$ en el análisis univariado y aquellas consideradas clínicamente relevantes (sexo y edad). Se expresó la fuerza de asociación como *odds ratio* (OR) con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se definió como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Consideraciones éticas

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones en investigación médica sugeridas por la Declaración de Helsinki, las guías de buenas prácticas clínicas y las normativas éticas vigentes.

RESULTADOS

Se incluyeron 218 pacientes con SM. El 61.5% eran hombres, con una media de edad de 52.7 años. Los niveles (media \pm DE) de colesterol total, LDLc, HDLc, colesterol no HDL y triglicéridos fueron 220.1 ± 35.2 mg/dl; 139.5 ± 30.7 ; 41.3 ± 9.6 ; 178.7 ± 35.5 , y 193.9 ± 85.8 mg/dl, respectivamente. Las características de la población se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de la población.

n = 218	
Variables continuas, media (DE)	
Edad, años	52.7 (11.9)
Presión arterial sistólica, mm Hg	132.9 (13.3)
Presión arterial diastólica, mm Hg	82.5 (9.9)
Índice de masa corporal, kg/m ²	32.3 (5.2)
Circunferencia abdominal, cm	105.6 (12.3)
Colesterol total, mg/dl	220.1 (35.2)
LDLc, mg/dl	139.5 (30.7)
HDLc, mg/dl	41.3 (9.6)
Triglicéridos, mg/dl	193.9 (85.8)
Apolipoproteína B, mg/dl*	108.7 (16.1)
Colesterol no HDL, mg/dl	178.7 (35.5)
Ácido úrico, mg/dl	6.6 (4.5)
Glucemia, mg/dl	105.1 (13.3)
Creatinina, mg/dl	0.9 (0.2)
Variables categóricas, %	
Hombres	61.4
Hipertensión	60.6
Tabaquismo activo	17.9
Antecedente familiar de enfermedad coronaria precoz	17.9
Medicación	
Aspirina	9.6
Betabloqueantes	17.0
Bloqueantes cálcicos	15.6
IECA/ARA-2	45.4
Diuréticos	12.8
Placa carotídea	29.4

DE, desviación estándar; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-2, antagonistas de los receptores de angiotensina II.

*Dato presente en el 20% de la población.

El 67% de la muestra tuvo discordancia lipídica (en los hombres: 71.6%; en las mujeres: 59.5%). No se encontraron diferencias significativas entre las variables no lipídicas evaluadas al comparar los pacientes con los distintos patrones lipídicos (Tabla 2). La relación triglicéridos/HDLc fue significativamente más elevada en el grupo de pacientes con discordancia lipídica, en comparación con los otros sujetos (6.2 ± 2.9 vs. 2.9 ± 1.3 ; $p < 0.001$).

Tabla 2. Características de la población según el patrón lipídico.

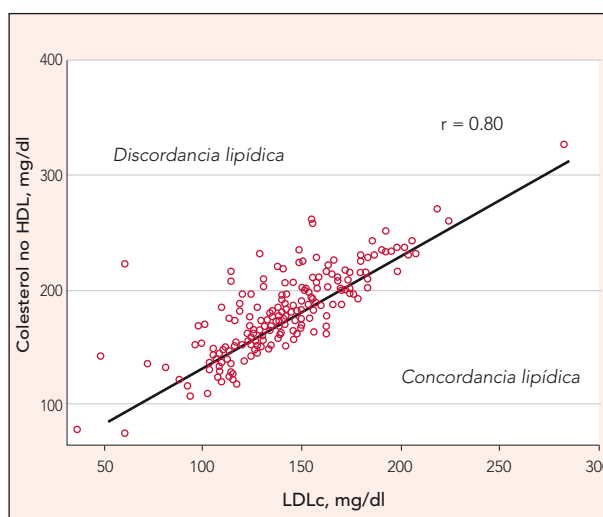
	Patrón discordante n = 146	Patrón concordante n = 72	p
VARIABLES CONTINUAS, MEDIA (DE)			
Edad, años	52.3 (12.1)	53.4 (11.6)	0.53
Presión arterial sistólica, mm Hg	132.3 (13.0)	134.1 (13.9)	0.35
Presión arterial diastólica, mm Hg	82.4 (9.6)	82.6 (10.5)	0.89
Índice de masa corporal, kg/m ²	32.5 (4.7)	31.8 (6.0)	0.35
Circunferencia abdominal, cm	105.3 (12.5)	106.1 (12.1)	0.68
Colesterol total, mg/dl	227.7 (34.6)	204.3 (31.1)	< 0.001
LDLc, mg/dl	140.1 (32.2)	138.5 (27.8)	0.75
HDLc, mg/dl	39.1 (7.9)	45.8 (11.0)	< 0.001
Triglicéridos, mg/dl	229.2 (79.7)	122.2 (41.8)	< 0.001
Apolipoproteína B, mg/dl	112.7 (15.7)	100.8 (14.5)	0.01
Colesterol no HDL, mg/dl	178.7 (35.5)		
Ácido úrico, mg/dl	6.3 (1.4)	7.1 (7.5)	0.33
Glucemia, mg/dl	105.1 (14.8)	104.8 (9.6)	0.84
Creatinina, mg/dl	0.9 (0.2)	0.8 (0.2)	0.25
VARIABLES CATEGÓRICAS, %			
Hombres	65.7	52.8	0.06
Hipertensión	55.5	61.8	0.13
Tabaquismo activo	21.2	11.1	0.16
Antecedente familiar de enfermedad coronaria precoz	20.6	12.5	0.15
Medicación			
Aspirina	8.9	11.1	0.60
Betabloqueantes	12.3	19.4	0.09
Bloqueantes cálcicos	13.1	20.8	0.13
IECA/ARA-2	43.2	50.0	0.33
Diuréticos	11.6	15.3	0.45
Placa carotídea	34.2	19.4	0.02

DE, desviación estándar; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-2, antagonistas de los receptores de angiotensina II.

La correlación entre el LDLc y el colesterol no HDL fue buena ($r = 0.804$). La distribución del LDLc y el colesterol no HDL en el total de la población, así como la conformación de las categorías de discordancia o concordancia lipídica se muestran en la Figura 1.

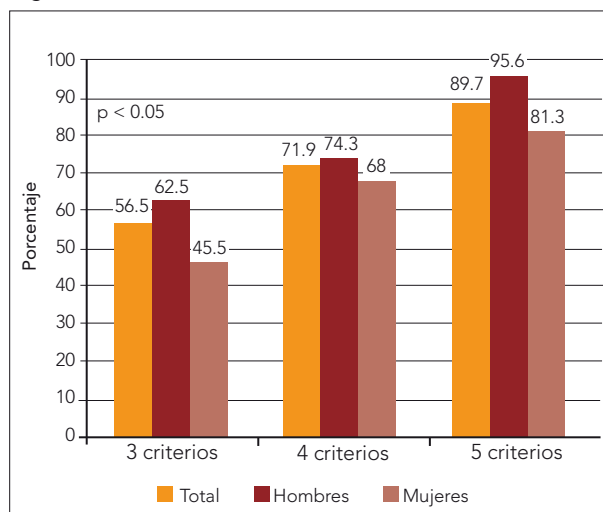
La proporción de pacientes con discordancia lipídica fue significativamente mayor en los sujetos

Figura 1. Correlación entre el LDLc y el colesterol no HDL en la población. Los pacientes con un valor de colesterol no HDL de 30 mg/dl por arriba del valor de LDLc fueron considerados discordantes.



con cinco criterios de SM, en comparación con los pacientes con tres criterios de SM (89.7% vs. 56.5%; $p < 0.001$). Del mismo modo, la proporción de discordancia lipídica fue significativamente mayor al constatare más criterios de SM en el análisis según el sexo (Figura 2).

Figura 2. Proporción de sujetos con discordancia lipídica según el número de criterios de síndrome metabólico.



Mostró PAC el 29.4% de los pacientes (hombres: 31.3%; mujeres: 26.2%). Esta proporción fue mayor en los sujetos con discordancia lipídica, en comparación con los pacientes sin este patrón

lipídico (34.3% vs. 19.4%; $p = 0.02$). El porcentaje de sujetos con PAC fue mayor cuanto más criterios de SM se observaron (tres criterios: 19.1%, cuatro criterios: 32.8%; cinco criterios: 53.9%; $p < 0.001$).

En el análisis univariado, los pacientes con SM con discordancia lipídica duplicaron la probabilidad de mostrar PAC en el estudio por ultrasonido, en comparación con los sujetos sin discordancia lipídica (OR: 2.16; IC 95%: 1.10 a 4.24; $p = 0.02$). Al realizar el mismo análisis, pero ajustando por la edad y el sexo, los resultados fueron similares (OR: 2.35; IC 95%: 1.16 a 4.80; $p = 0.018$).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demostró que, en pacientes con SM en prevención primaria, sin diabetes ni tratamiento hipolipemiente/hipoglucemiante, la presencia de discordancia lipídica se asoció con mayor probabilidad de presentar PAC.

El análisis de discordancia es una técnica analítica en la que las variables biológicamente vinculadas son analizadas por grupos de concordancia o discordancia entre sus distribuciones relativas.¹² En nuestra investigación, hemos definido discordancia lipídica arbitrariamente, pero de una manera original. Para cada paciente, clasificamos el patrón lipídico como discordante si el nivel de colesterol no HDL excedía 30 mg/dl el valor de LDLc, independientemente del valor de LDLc. Por lo tanto, el valor clínico de este análisis está más estrechamente relacionado con el número de partículas aterogénicas que con la masa total de colesterol. Nuestro grupo de trabajo demostró previamente en pacientes en prevención primaria y en sujetos obesos la asociación entre la discordancia lipídica y los remanentes de colesterol con la presencia de PAC.^{13,14} En esta oportunidad, exploramos específicamente un grupo de pacientes con SM, excluyendo los individuos con diabetes y aquellos con tratamiento hipolipemiente.

El SM presenta frecuentemente dislipidemia aterogénica, caracterizada fundamentalmente por un incremento de los niveles plasmáticos de triglicéridos y disminución de los niveles de HDLc. Asimismo, encontramos un aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y portadoras

de apolipoproteína B (apoB), y habitualmente un aumento moderado, en ocasiones con valores cercanos a la normalidad, de las concentraciones de LDLc, con predominio de partículas LDL pequeñas y densas.¹⁵ El colesterol no HDL representa esencialmente la suma del colesterol de las lipoproteínas que contienen apoB, es decir, las lipoproteínas aterogénicas. Por ello, en los pacientes con SM se ha recomendado que el objetivo terapéutico más adecuado sea el colesterol no HDL o la apoB, ya que ambos parámetros se correlacionan mejor con el riesgo cardiovascular que el propio LDLc.¹⁶ Asimismo, los sujetos que alcanzan los objetivos terapéuticos de LDLc, pero no de colesterol no HDL, tienen un incremento del riesgo en comparación con aquellos que consiguen ambos objetivos.¹⁷

Nuestro trabajo mostró que aproximadamente un tercio de los pacientes con SM tenían PAC. La asociación entre dicho síndrome y la presencia de ateromatosis subclínica carotídea fue informada previamente en otras partes del mundo.¹⁸⁻²⁰

En nuestra investigación, la presencia de más componentes del SM se asoció con mayor proporción de sujetos con discordancia lipídica y, consecuentemente, con la presencia de PAC. Coincidiendo con nuestros hallazgos, otras investigaciones han demostrado una asociación entre el número de componentes del SM y un espesor íntima-media aumentado o la presencia de placas ateroscleróticas en las arterias carótidas o femorales.^{21,22}

Dado que la presencia de PAC constituye un subrogante de enfermedad cardiovascular y su presencia se asocia con mayor riesgo,²³ la novedosa y simplificada forma de identificar el patrón aterogénico de la dislipidemia en nuestro trabajo se corresponde perfectamente con los hallazgos previamente publicados.

Es claro que, al menos en parte, el mayor riesgo cardiovascular observado en los pacientes con SM se debe a su patrón lipídico característico.^{24,25} Esto último resalta la importancia de medir el colesterol no HDL más allá del valor de LDLc, fundamentalmente en ciertas poblaciones como en los sujetos con SM. En la práctica habitual, muchos

pacientes de alto riesgo cardiovascular persisten con un patrón de dislipidemia aterogénica a pesar de haber alcanzado la meta de LDLc recomendada. Esto último es clínicamente relevante, ya que no detectar estos pacientes implica no actuar sobre el riesgo cardiovascular residual.²⁶

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, dado su diseño, no puede excluirse la posibilidad de sesgos. La población de pacientes con SM que concurren a los consultorios de prevención cardiovascular no necesariamente representa a la población general. En segundo lugar, en nuestro trabajo utilizamos la fórmula de Friedewald para calcular el LDLc. Dicho cálculo presenta limitaciones cuando los triglicéridos superan los 400 mg/dl. Sin embargo, en nuestra población, solo el 3.2% de los sujetos con SM mostraron un valor de triglicéridos superior a dicho umbral. En tercer lugar, se eligió como parámetro de resistencia a la insulina la relación triglicéridos/HDLc, sin contar con la determinación de insulinemia en todos los casos. Finalmente, no se analizó la concordancia/discordancia con los niveles de apoB por contar con su determinación solo en el 20% de los casos.

CONCLUSIÓN

En nuestra población de pacientes con SM, la prevalencia de discordancia lipídica fue considerable. Dicha forma sencilla de estimar la dislipidemia aterogénica se asoció con mayor prevalencia de PAC. Dado que detectar PAC implica mayor riesgo cardiovascular, caracterizar de esta forma los pacientes con SM desde el punto de vista lipídico podría identificar los sujetos con mayor riesgo cardiovascular residual.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Simone G, Devereux RB, Chinali M, Strong Heart Study Investigators. Prognostic impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2007; 30:1851-6.
2. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1113-32.

3. Papakonstantinou E, Lambadiaria V, Dimitriadisa G, Zampelas A. Metabolic syndrome and cardiometabolic risk factors. *Curr Vas Pharmacol* 2013; 11:858-79.

4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-5.

5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-421.

6. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28:2745-9.

7. Bosomworth NJ. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia: A metabolic consequence of obesity and diabetes. *Can Fam Physician* 2013; 59:1169-80.

8. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al., American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008; 31:811-22.

9. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the

special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37:2999-3058.

10. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-executive summary. *J Clin Lipidol* 2014; 8:473-88.

11. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1600-7.

12. Sniderman AD, Lamarche B, Contois JH, de Graaf J. Discordance analysis and the Gordian knot of LDL and non-HDL cholesterol versus apoB. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25:461-7.

13. Masson W, Lobo M, Molinero G, Siniawski D. Discordant lipid pattern and carotid atherosclerotic plaque. Importance of remnant cholesterol. *Arq Bras Cardiol* 2017; 108:526-32.

14. Masson W, Siniawski D, Lobo M, Molinero G. Lipid discordance and carotid plaque in obese patients in primary prevention. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018; 65:39-44.

15. Ascaso J, González Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Masana L, Millán J, et al. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome: Recommendations of the Spanish HDL Forum. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7:39-58.

16. Ascaso JF, Carmena R. Importancia de la dislipemia en la enfermedad cardiovascular: un punto de vista. *Clin Investig Arterioscler* 2015; 27:301-8.

17. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: A meta-analysis. *JAMA* 2012; 307:1302-9.

18. Yan Z, Liang Y, Jiang H, Cai C, Sun B, Qiu C. Metabolic syndrome and subclinical carotid atherosclerosis among Chinese elderly people

living in a rural community. *Metab Syndr Relat Disord* 2014; 12:269-76.

19. Abi-Ayad M, Abbou A, Abi-Ayad FZ, Behadada O, Benyoucef M. HDL-C, ApoA1 and VLDL-TG as biomarkers for the carotid plaque presence in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12:175-79.

20. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Association of metabolic syndrome with carotid thickening and plaque in the general population: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20:4-10.

21. Leng XY, Chen XY, Chook P, Xiong L, Lin WH, Liu JY, et al. Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis: a community-based study in Hong Kong. *Metab Syndr Relat Disord* 2013; 11:109-14.

22. Panayiotou AG, Griffin M, Kouis P, Tyllis T, Georgiou N, Bond D, et al. Association between presence of the metabolic syndrome and its components with carotid intima-media thickness and carotid and femoral plaque area: a population study. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5:44.

23. Lee YH, Cui LH, Shin MH, Kweon SS, Park KS, Jeong SK, et al. Associations between carotid intima-media thickness, plaque and cardiovascular risk factors. *J Prev Med Public Health* 2006; 39:477-84.

24. Ceska R. Clinical implications of the metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4 Suppl3:S2-4.

25. Ginsberg HN, Mac Callum PR. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J Cardiometab Syndr* 2009; 4:113-9.

26. Plana N, Ibarretxe D, Cabré A, Ruiz E, Masana L. Prevalence of atherogenic dyslipidemia in primary care patients at moderate-very high risk of cardiovascular disease. Cardiovascular risk perception. *Clin Investig Arterioscler* 2014; 26:274-84.

Evaluación comparativa de dislipidemias en pacientes pediátricos con peso normal, con hipovitaminosis D y sin esta alteración

Comparative evaluation in normal weight dyslipidemias of pediatric patients with and without hypovitaminosis D

Dra. Silvina Cuartas,¹ Dra. María Pérez Torre,¹ Dra. Marina Galizzi,² Dr. Juan Patricio Nogueira³

¹Médica Pediatra y Experta en Lípidos; Grupo Dislipidemias (Prevención, estudio e investigación de las dislipidemias infantiles), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

²Médica Pediatra. Nutrición y Diabetes Infantil; Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

³Investigador Adjunto del CONICET, Centro de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo (CIENM); Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina.

Resumen

Objetivo: Evaluación comparativa de trastornos lipídicos en pacientes pediátricos con peso normal, con hipovitaminosis D o sin esta anormalidad.

Material y métodos: Estudio prospectivo con 237 niños de 4 a 18 años, atendidos en Buenos Aires entre enero de 2016 y diciembre de 2017. Cuando por interrogatorio se sospechó riesgo de deficiencia, se solicitó la determinación de esta vitamina. Se conformaron dos grupos: con niveles suficientes y con valores deficientes (valor de corte ≥ 30 ng/ml). Se analizaron las variables: colesterol, triglicéridos y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). Se calculó: el colesterol no asociado con HDL (colesterol no HDL), el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y los índices de riesgo aterogénico.

Resultados: El 65% de los participantes registró niveles insuficientes de vitamina D. Las alteraciones lipídicas más prevalentes en ambos grupos fueron: elevación del colesterol no HDL ≥ 145 mg/dl, hipercolesterolemia ≥ 200 mg/dl y elevación del LDLc ≥ 130 mg/, con una prevalencia del 16.6%, 13.1% y 15.5%, respectivamente, y con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en el grupo con hipovitaminosis D: 28.8%, 26.8% y 24.2%, en el mismo orden. El índice de riesgo aterogénico más observado fue el cociente LDLc/HDLc, mientras que el descenso del HDLc (< 40 mg/dl) fue similar en ambos grupos. El 76% de los pacientes refirió un bajo o nulo consumo de lácteos.

Conclusiones: Se registró mayor prevalencia de dislipidemias con patrón B y mayor alteración de los índices de riesgo aterogénico en los pacientes con hipovitaminosis. La vitamina D se plantea como nuevo interrogante a tener en cuenta en el abordaje terapéutico de las dislipidemias en edades pediátricas.

PALABRAS CLAVE: hipovitaminosis D, dislipidemias infantiles, riesgo aterogénico

Abstract

Objective: To get a comparative evaluation in normal weight lipid disorders of pediatric patients with and without hypovitaminosis D.

Material and methods: This is a prospective study about 237 children from 4 to 18 years old, that have been assisted in consultation between January 2016 and December 2017 in Buenos Aires. When a risk of deficiency of Vitamin D was suspected by the report, the dosage of this vitamin was requested. Two groups have been organized: one with sufficient level and the other with deficient level (cut-off value ≥ 30 ng/ml). We analyzed the following variables: cholesterol, triglycerides and HDL cholesterol. It was calculated: Non HDL cholesterol, LDL cholesterol and atherogenic risk indexes.

Results: About a 65% of the sample had insufficient vitamin D levels. The most prevalent lipid alterations were the same in both groups: elevation of non-HDLc ≥ 145 mg/dl, hypercholesterolemia ≥ 200 mg/dl and elevation of LDLc ≥ 130 mg/dl, with a prevalence of 16.6%, 13.1% and 15.5% respectively and with statistically significant differences ($p < 0.05$) in the group with hypovitaminosis D: 28.8%, 26.8% and 24.2%. The most atherogenic risk index found in the sample, was the LDLc/HDLc ratio, while the decrease in HDLc (< 40 mg/dl) was similar in both groups. About a 76% of patients reported a low or no dairy milk or milk derivatives consumption.

Conclusions: There was a higher prevalence of dyslipidemias with B pattern and greater alteration of atherogenic risk indices in patients with hypovitaminosis. Vitamin D is a new question to consider in the therapeutic approach of dyslipidemias at pediatric ages.

KEYWORDS: hypovitaminosis D, children dyslipidemias, atherogenic risk

Recibido en julio de 2018 – Aceptado en agosto de 2018
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Dr. Juan Patricio Nogueira. E-mail: nogueirajuanpatricio@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Recientemente se han publicado investigaciones que sugieren el papel de la vitamina D en el metabolismo lipídico. Su deficiencia se ha vinculado con enfermedades autoinmunes, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemia y síndrome metabólico.^{1,2} Estas asociaciones podrían ser de gran importancia para la salud pública; sin embargo, son confusas y generan numerosos debates e incertidumbres.

La hipovitaminosis D registra una elevada prevalencia en edades pediátricas, debido al estilo de vida actual, más sedentario, y a la utilización prolongada de dispositivos de pantalla. Se definen como insuficientes los valores por debajo de 30 ng/ml, mientras que los niveles entre 30 y 100 ng/ml se consideran adecuados o suficientes.³

En 2011, Jorde y colaboradores observaron en pacientes adultos que una baja concentración de vitamina D se asociaba con resistencia a la insulina y alteraciones en el lipidograma,⁴ y en 2013, Dolinsky y su grupo informaron que puede ser causa de dislipidemias y de otros factores de riesgo cardiometabólico, vinculada con la obesidad o independiente de ella.⁵

El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de trastornos lipídicos en pacientes pediátricos de peso normal con hipovitaminosis D y compararlos con otros de iguales características, pero con niveles suficientes de esta vitamina, para analizar o estudiar una posible asociación con trastornos del metabolismo lipídico.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional prospectivo con 237 pacientes ambulatorios de peso normal, con índice de masa corporal (IMC) < percentil (P) 85, de 4 a 18 años, atendidos en un consultorio de Pediatría de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires entre enero de 2016 y diciembre de 2017, a quienes se les realizó una determinación de vitamina D además de la determinación de lipoproteínas, aplicando los criterios del Consenso para dislipidemias en niños y adolescentes de la Sociedad Argentina de Pediatría, que recomienda la realización de un

perfil lipídico a modo de tamizaje selectivo, a todos los niños de entre 6 y 11 años o, posteriormente, entre los 17 y 21 años, cuando alguno de los padres presenta un trastorno lipídico o hay antecedentes cardiovasculares en familiares directos, después de que el paciente haya cumplido los dos años.⁵

La literatura sugiere la medición del nivel sérico de vitamina D como prueba diagnóstica³ cuando se registran factores de riesgo de deficiencia de este nutriente. Para facilitar el informe de alimentos ingeridos durante la selección de pacientes, se utilizó la “ficha de visualización” (Figura 1), que fue diseñada específicamente para simplificar la pesquisa, lo que resultó un elemento sencillo y práctico para el cribado.

Figura 1. Fuentes de vitamina D. Tabla de visualización para simplificar el interrogatorio de pesquisa.



La determinación de los niveles de vitamina D se realizó con el método de enzimoanálisis

con electroquimioluminiscencia y se indicó ante la presencia de factores de riesgo, como bajo o nulo consumo de lácteos, sedentarismo, baja exposición solar y consumo de anticonceptivos y anticonvulsivos. Se definió como insuficiencia de vitamina D una concentración sérica < 30 ng/dl³ y, de acuerdo con este valor, se dividió la población en dos grupos: con niveles adecuados o suficientes ≥ 30 ng/ml (grupo A) y con niveles deficitarios < 30 ng/dl (grupo B).

Para la valoración de lipoproteínas se solicitó análisis de colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). El colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (colesterol no HDL) se cuantificó restando al valor del CT el de HDLc: colesterol no HDL = CT-HDLc,⁷ mientras que el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) fue calculado con la fórmula de Friedewald (LDLc = CT-[HDLc-TG/5]) para valores de TG menores de 400 mg/dl.⁸ Se registraron, además, los índices de riesgo aterogénico CT/HDLc, LDLc/HDLc, TG/HDLc y los remanentes de lipoproteínas (LPRc) con la fórmula (LPRc = CT - LDLc-HDLc).⁹ Se elaboró un registro donde, además de los valores lipídicos y el nivel de vitamina D, se consignaron otras variables como edad, sexo, presión arterial, perímetro de cintura y antecedentes de enfermedad cardiovascular prematura. Todos los pacientes analizados fueron normotensos y tenían un perímetro de cintura \leq P 90 para sexo y edad.

Los criterios de exclusión utilizados fueron: presencia de enfermedades crónicas previamente diagnosticadas o un proceso infectocontagioso 30 días antes de realizar la extracción, pacientes con obesidad ($>$ P 97) y sobrepeso (P 85-97, por tratarse de un estudio en pacientes eutróficos), pacientes con hipotiroidismo, dislipemia primaria, diabetes mellitus, insuficiencia hepática y renal o esteatosis hepática.

Para clasificar los pacientes con niveles adecuados o portadores de dislipidemia, se utilizaron los valores de corte del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) para niños y adolescentes¹⁰ que, además, son los sugeridos por el Consenso para dislipidemias en niños y adolescentes de la Sociedad Argentina de

Pediatría, $6\text{ CT} \geq 200$ mg/dl, $\text{TG} \geq 110$ mg/dl mg/dl, $\text{LDLc} \geq 130$ mg/dl, colesterol no HDL ≥ 145 mg/dl, $\text{HDLc} < 40$ mg/dl.

Se informó a los padres que los valores obtenidos serían parte de una base de datos con fines de estudio y todos firmaron un consentimiento informado. Los valores fueron incorporados en forma anónima, implementando las medidas para proteger la privacidad y confidencialidad de acuerdo con la normativa legal vigente con el derecho de protección de datos personales (Ley N° 25326).

Se empleó el programa SPSS versión 25, y se utilizó la prueba de *chi* al cuadrado o la exacta de Fisher para las variables cualitativas, y la prueba de Student para muestras independientes con el test de Levene para igualdad de varianzas. Se adoptó el valor de $p < 0.05$ como de significación estadística.

RESULTADOS

El grupo analizado estaba formado por 237 pacientes con $\text{IMC} < \text{P } 85$ (normopeso), con predominio femenino (57%, 134 mujeres y 103 varones), con una edad promedio de 11 años y un rango de 4 a 18 años.

El 35% ($n = 84$) presentó niveles suficientes de vitamina D, con un valor promedio de 37.5 ng/dl, mientras que el 65% ($n = 153$) registró niveles insuficientes (< 30 ng/dl), con un valor promedio de 22.5 ng/dl. Es importante destacar que la alta prevalencia encontrada (65%) se debe a que la población fue seleccionada mediante un cribado selectivo, con el objetivo de identificar pacientes con hipovitaminosis.

Durante el interrogatorio, 180 niños (76%) manifestaron desagrado o rechazo por los lácteos, con muy bajo consumo (menos de dos raciones diarias) y 113 (48%) indicaron que permanecen más de cinco horas por día frente a algún tipo de pantalla (televisión, computadora, juegos electrónicos, etcétera) lo que se correlaciona con menor actividad al aire libre.

Las tres alteraciones lipídicas más observadas fueron coincidentes en ambos grupos: aumento del colesterol no HDL ≥ 145 mg/dl, hipercolesterolemia ≥ 200 mg/dl y elevación del LDLc ≥ 130 mg/dl.

El grupo A (con niveles suficientes) registró una prevalencia del 16.6%, 13.1% y 14.4%, respectivamente, y en el grupo B fue del 28.8%, 26.8% y 19.6% (con niveles insuficientes), en el mismo orden, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (Tabla 1).

Tabla 1. Trastornos lipídicos identificados en cada grupo.

Variables	Suficiente (Grupo A) > 30 ng/dl (media 37.5)	Deficiente (Grupo B) < 30 ng/dl (media 22.5)
Total de pacientes	84	153
%	48/36	86/67
Niñas/Varones		
Edad promedio (rango de 4 a 18 años)	10.9 años	11.2 años
CT > 200 mg/dl	11	41
Total de pacientes %	(13.1 %)	(26.8 %)
LDLc \geq 130 mg/dl	13	37
Total de pacientes %	(15.5 %)	(24.2 %)
HDLc < 40 mg/dl	9	16
Total de pacientes %	(10.7 %)	(10.5 %)
TG \geq 110 mg/dl	12	30
Total de pacientes %	(14.3 %)	(19.6 %)
Colesterol no HDL \geq 145 mg/dl	14	44
Total de pacientes %	(16.6 %)	(28.8 %)

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

Tabla 2. Alteración de los índices de riesgo aterogénico por grupo.

Índices de riesgo aterogénico (n = 237)	Suficiente (Grupo A) > 30 ng/dl (n = 84)	Deficiente (Grupo B) < 30 ng/dl (n = 153)
LDLc/HDLc %	6 7.14%	20 13.07%
CT/HDLc %	6 7.14%	18 11.76%
TG/HDLc %	5 5.95%	15 9.80%
LPRc %	4 4.76%	16 10.45%
Total de pacientes con alguna alteración de los índices aterogénicos %	21 25%	69 45%

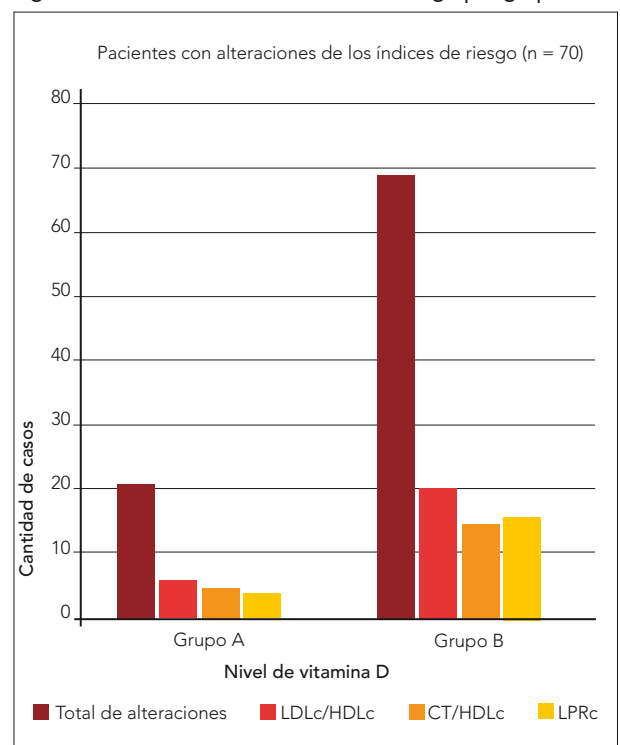
LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; CT, colesterol total; TG, triglicéridos; LPRc, lipoproteínas residuales del colesterol.

En los pacientes que presentaron elevación del colesterol no HDL, el valor promedio de cada grupo fue de 168 mg/dl y 172 mg/dl, respectivamente.

Mientras que, entre los participantes que presentaron CT > 200 mg/dl en cada grupo, el promedio de elevación fue de 229 mg/dl y 233 mg/dl.

Con relación a la alteración de los cocientes de riesgo aterogénico, solamente 21 pacientes con niveles adecuados de vitamina D presentaron algún tipo de alteración (25%), mientras que en quienes poseían niveles insuficientes se registró una prevalencia del 45% (n = 69) (Tabla 2). El índice que más se observó fue la elevación del cociente LDLc/HDLc (7.14% y 13.07%, respectivamente, en cada grupo) y en segundo término se registró la elevación del índice de Castelli o CT/HDLc, con 7.14% y 11.76%, en ambos casos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (Figura 2).

Figura 2. Alteraciones de los índices de riesgo por grupo.



LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; CT, colesterol total; LPRc, lipoproteínas residuales del colesterol.

DISCUSIÓN

La búsqueda de pacientes con probable deficiencia de vitamina D mediante el interrogatorio dirigido facilitó la identificación de quienes requerían mayor asesoramiento nutricional para conocer las

fuentes naturales y hacer hincapié en la importancia de este nutriente en el mantenimiento de la salud, con fines preventivos.

A partir del año 2000 se relacionó que niveles bajos de calcio, a nivel óseo, podrían asociarse con un incremento de este mineral en los tejidos blandos.¹¹ Sobre esta base, se demostró que una dieta baja en calcio incrementa la lipogénesis y disminuye la oxidación y movilización de los lípidos.¹ En 2008, Wehmeir y colaboradores evaluaron el posible efecto de la vitamina D sobre la expresión de genes de apolipoproteínas, afectando indirectamente el recambio del HDLc, pero los resultados siguen siendo controvertidos.¹² En el metabolismo de los lípidos, la vitamina D disminuye los niveles séricos de TG al reducir su síntesis hepática, y aumenta la concentración de HDLc y apolipoproteína A1.^{13,14}

Son pocos los estudios que relacionan los niveles deficientes de vitamina D con hipercolesterolemia en edades pediátricas. De los datos que surgen del análisis de este grupo de pacientes con peso normal, se destaca el predominio de las lipoproteínas aterogénicas sobre las alteraciones que caracterizan o se relacionan con la presencia de resistencia a la insulina.

En este trabajo decidimos evaluar en forma comparativa la prevalencia de la elevación de los niveles de colesterol no HDL en cada grupo, porque este cálculo aumenta la sensibilidad y la especificidad para detectar trastornos del metabolismo lipídico. Se considera que podría ser una herramienta útil para mejorar la valoración del riesgo cardiovascular, identificar niños y adolescentes con riesgo aumentado de dislipidemias en la edad adulta y definir la necesidad de intervención.¹⁵ Entre los 237 pacientes que se presentan, la elevación del colesterol no HDL ≥ 145 mg/l fue el trastorno más observado, por encima de la hipercolesterolemia y de la elevación de los valores de LDLc en ambos grupos.

Existen estudios transversales que vinculan los niveles adecuados de vitamina D con un perfil favorable de lípidos^{16,17} y con niveles cardioprotectores de HDLc > 45 mg/dl.¹⁸ En nuestra observación, los pacientes del grupo A (con niveles suficientes) presentaron mejor perfil lipídico, sin

embargo, no registraron niveles más favorables de HDLc con respecto al grupo B.

Estudios con adultos han informado asociaciones entre hipovitaminosis D y un perfil lipídico alterado^{19,20} y con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Se describe una relación directa entre los niveles sanguíneos con el nivel de HDLc y una relación inversa con el LDLc.^{18,21} No obstante, la información de estas asociaciones en los niños es limitada y se desconoce si la corrección del déficit permite la normalización de las alteraciones lipídicas.

En 2010, Johnson y colaboradores presentaron una revisión retrospectiva en pacientes pediátricos ambulatorios de entre 2 y 18 años, en la que observaron que los individuos con niveles insuficientes (< 30 ng/ml) tenían niveles más bajos de HDLc ($p < 0.001$), en comparación con los que presentaban niveles suficientes, iguales o por encima de 30 ng/ml.²¹ Este hallazgo no coincide con nuestras observaciones, en las que el descenso del HDLc presentó una prevalencia similar en ambos grupos, probablemente por el hecho de tratarse de pacientes eutróficos.

A diferencia de otros estudios que informan elevación de los TG,¹⁷⁻¹⁹ descenso del HDLc^{17,21} y alteración de la relación TG/HDLc²⁴ en el grupo de pacientes analizados, las alteraciones más prevalentes encontradas se correlacionaron con un patrón B (aumento del colesterol no HDL, CT y LDLc) y no con resistencia a la insulina. Dado que el colesterol no HDL representa el colesterol de todas las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, se plantea como un parámetro sensible para detectar pacientes con riesgo aterogénico aumentado²⁵ que, además, según los resultados del *Bogalusa Heart Study*, permite relacionar el proceso de aterogénesis en la infancia con el riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta.²⁶

Una investigación publicada en 2010 relaciona la hipovitaminosis D con la aparición de enfermedad cardiovascular y la propone como un nuevo factor de riesgo cardiovascular.²⁷ Esta vitamina es fundamental para la homeostasis de la glucosa y para la secreción de insulina a través de sus mecanismos endocrinos complejos.²⁸ En 2011,

un estudio realizado por Jorde y colaboradores concluyó que las bajas concentraciones de este nutriente se asociaron con mayor prevalencia de resistencia a la insulina,⁴ y en 2013, otro trabajo realizado en la provincia de Buenos Aires con pacientes adultos sin antecedentes cardiovasculares, encontró una vinculación entre la hipovitaminosis con hipertrigliceridemia y el descenso del HDLc.²⁹

La elevación de las concentraciones de TG y el descenso del HDLc, vinculada con la presencia de resistencia a la insulina, en niños obesos de 8 a 14 años con niveles insuficientes de vitamina D fue informada en la Ciudad de Buenos Aires por Hirschler y colaboradores en 2015.³⁰ Más recientemente, un estudio realizado en Estambul, con pacientes obesos de la misma franja etaria (8 a 14 años), también observó que el déficit de vitamina D se vincula con la elevación del índice HOMA y que ambas variables son factores de riesgo significativos para presentar alteraciones lipídicas.²⁸ A diferencia de los estudios mencionados, en este trabajo se decidió excluir a los pacientes con sobrepeso y obesidad, para dejar de lado los mecanismos metabólicos propios de la obesidad que pueden generar alteraciones de las lipoproteínas mediante la resistencia a la insulina y visualizar más claramente la relación entre la hipovitaminosis y las alteraciones lipídicas.

Si bien estas observaciones que se presentan no pueden extrapolarse a la población general, porque surgen de un muestreo por conveniencia, cabe mencionar como fortaleza de este estudio el número significativo de pacientes analizados, de una amplia franja etaria. Aunque es necesario realizar más estudios clínicos prospectivos que analicen la relación entre los niveles insuficientes de vitamina D y las dislipidemias, en poblaciones con peso normal y con obesidad en forma comparativa, consideramos que las alteraciones observadas pueden contribuir a focalizar la mirada sobre esta asociación. Queda planteado un interrogante para resolver, que posiciona a este déficit como un eslabón más en la prevención y como un factor de riesgo modificable, cuya detección por parte del pediatra permite la corrección mediante cambios en el estilo de vida, el aporte vitamínico complementario, o ambos, lo cual implica un beneficio en sí mismo para el paciente.

CONCLUSIONES

Se registró mayor prevalencia de dislipidemias con patrón By con mayor alteración de los índices de riesgo aterogénico en los pacientes con hipovitaminosis D. Esta vitamina surge como nuevo aspecto a tener en cuenta en el abordaje terapéutico y se deberá evaluar en próximos estudios, si la corrección del déficit permite mejorar el perfil lipídico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Querales M, Cruces M, Rojas S, Sánchez L. Deficiencia de vitamina D: ¿Factor de riesgo de síndrome metabólico? *Rev Méd Chile* 2010; 138(10):1312-8.
2. Constanzo P, Salerni H. Hipovitaminosis D: afecciones no clásicas. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2009; 46(1):2-23.
3. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon C, Hanley D, Heaney R, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911-30.
4. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011; 50(4):303-12.
5. Dolinsky D, Armstrong S, Mangarelli C, Kemper A. The association between vitamin D and cardiometabolic risk factors in children: a systematic review. *Clin Pediatr (Phila)* 2013; 52(3):210-23.
6. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre manejo de las dislipidemias en Pediatría. Comité de nutrición. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113(2):177-286.
7. Robinson J, Wang S, Smith B, Jacobson T. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:316-22.
8. Friedewald W, Levy R, Fredrickson D. Estimation of the concentration of low-density

- lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6):499-502.
9. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation* 2013; 128:1298-309.
 10. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics* 2011; 128:213-56.
 11. Fujita T, Palmieri G. Enfermedad paradoja del calcio: la deficiencia de calcio que provocó el hiperparatiroidismo secundario y la sobrecarga de calcio celular. *J Bone Miner Metab* 2000; 18:109-25.
 12. Wehmeier K, Mazza A, Hachem S, Ligaray K, Mooradian A, Wong N, et al Differential regulation of apolipoprotein A-I gene expression by vitamin D receptor modulators. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1780(2):264-73.
 13. Jaimungal S, Wehmeier K, Mooradian AD, Haas M. The emerging evidence for vitamin D-mediated regulation of apolipoprotein A-I synthesis. *Nutr Res* 2011; 31:805-12.
 14. George P, Pearson E, Witham M. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2012; 29:142-50.
 15. Srinivasan S, Frontini M, Xu J, Berenson G. Utility of childhood non-high-density lipoprotein cholesterol levels in predicting adult dyslipidemia and other cardiovascular risks: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2006; 118:201-6.
 16. Jared R, Von Mühlen D, Miller E, Michos E, Appel L. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics* 2009; 124:371-9.
 17. Skaaby T, Husemoen L, Pisinger C, Jorgensen T, Thuesen B, Fenger M, et al. Vitamin D status and changes in cardiovascular risk factors: a prospective study of a general population. *Cardiology* 2012; 123(1):62-70.
 18. Williams D, Fraser A, Sayers A, Fraser W, Hingorani A, Deanfield J, et al. Associations of 25-hydroxyvitamin D2 and D3 with cardiovascular risk factors in childhood: cross-sectional findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5):1563-71.
 19. Maki K, Rubin M, Wong L, McManus J, Jensen C, Marshall J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is independently associated with high-density lipoprotein cholesterol and the metabolic syndrome in men and women. *J Clin Lipidol* 2009; 3:289-96.
 20. Ponda M, Huang X, Odeh M, Breslow J, Kaufman H. Vitamin D may not improve lipid levels: a serial clinical laboratory data study. *Circulation* 2012; 126:270-7.
 21. Johnson M, Nader N, Weaver A, Singh R, Kumar S. Relationships between 25-hydroxyvitamin D levels and plasma glucose and lipid levels in pediatric outpatients. *J Pediatr* 2010; 156(3):444-9.
 22. Jorde R, Figenschau Y, Hutchinson M, Emaus N, Grimnes G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64:1457-64.
 23. Rodríguez-Rodríguez E, Ortega R, González-Rodríguez L, López-Sobaler A. UCM Research Group Valornut. Vitamin D deficiency is an independent predictor of elevated triglycerides in Spanish school children. *Eur J Nutr* 2011; 50(5):373-8.
 24. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005; 96:399-404.
 25. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS). Guías de la ERSC/EAS para el manejo de las dislipidemias. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(12):1168.
 26. Frontini M, Srinivasan S, Xu J, Tang R, Bond

M, Berenson G. Usefulness of childhood non-high density lipoprotein cholesterol levels versus other lipoprotein measures in predicting adult subclinical atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2008; 121:924-9.

27. Botet J. Vitamina D: ¿un nuevo factor de riesgo cardiovascular? *Clin Invest Arterioscl* 2010; 22:72-8.

28. Erol M, Bostan Gayret Ö, Hamilçikan Ş, Can E, Yiğit Ö. La deficiencia de vitamina D y la resistencia a la insulina como factores de riesgo de dislipidemia en niños obesos. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115(2):133-9.

29. Seropian I, Pérez Soriano M, Kriemer H, Valdizan M, Seijo M, Cohen Arazi H. El déficit de vitamina D se asocia a factores de riesgo en personas sin antecedentes cardiovasculares. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* 2013; 70(4):207-16.

30. Hirschler V, Molinari C, Maccallini G, Sanchez M. Status of dyslipidemia in vitamin D supplemented Argentinean indigenous children versus a non-supplemented mixed population group. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2015; 13(2):129-36.

Terapia con estatinas en los síndromes coronarios agudos

Therapy with statins for acute coronary syndromes

Dr. Augusto Lavallo Cobo,¹ Dr. Alberto Cafferata²

¹Coordinador, Servicio de Cardiología, Sanatorio Finochietto, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

²Presidente, Sociedad Argentina de Lípidos, Córdoba. Prevención Cardiovascular, Sanatorio Finochietto, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Los síndromes coronarios agudos constituyen una de las formas de presentación clínica de la aterosclerosis a nivel de la vasculatura coronaria. El tratamiento con estatinas ha demostrado estabilizar estas placas y reducir eventos, tanto en prevención primaria como secundaria.

En las etapas iniciales de un síndrome coronario agudo existen algunas cuestiones que difieren con respecto al estudio y tratamiento crónico de estos pacientes. En primer lugar, se recomienda la determinación de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) en las primeras horas de ingresado el paciente; luego de 48 horas, los niveles disminuyen, por lo que se debe utilizar la medición de apolipoproteína B.

En lo que respecta al tratamiento, la información sugiere el uso de estatinas de alta potencia en altas dosis y, de requerir una angioplastia como estrategia de reperfusión, deberían ser administradas antes. En los últimos años han surgido estudios que demuestran beneficio en algunos grupos de pacientes con la terapia combinada con estatinas y otros fármacos (ezetimibe, alirocumab). En esta revisión se presenta el impacto clínico del tratamiento con estatinas en el marco de un síndrome coronario agudo.

PALABRAS CLAVE: estatinas, síndrome coronario agudo, infarto, ezetimibe, alirocumab

Abstract

Acute coronary syndromes are one of the clinical presentations of atherosclerosis in coronary arteries. Treatment with statins is effective in stabilizing the plaques and reducing the risk of cardiovascular events, in primary and secondary prevention.

Treatment of early stages of acute coronary syndromes differ, in some aspects, from chronic evaluation and treatment of these patients. In the first place, the determination of low-density lipoprotein cholesterol is recommended during the first hours after admission; after 48 hours, levels fall, the measurement of apolipoprotein B is recommended.

In terms of treatment, evidence suggests the use of high doses of potent statins and, if the patient needs angioplasty as a reperfusion procedure, these drugs should be given first. Some studies have recently shown benefits from combination therapy with statins and other drugs (ezetimibe, alirocumab) in some groups of patients. The aim of this review is to assess the clinical effects of treatment with statins in patients with acute coronary syndromes.

KEYWORDS: statins, acute coronary syndromes, myocardial infarction, ezetimibe, alirocumab

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis coronaria es un proceso que se caracteriza por la infiltración del endotelio vascular por lípidos, células inflamatorias y otras sustancias

que circulan en sangre, con la consecuente formación de placas que reducen la luz del vaso. Habitualmente es un proceso lento, con años de evolución. Los síndromes coronarios agudos (SCA) se caracterizan por el accidente de estas placas, que desencadena respuestas que involucran la reactividad plaquetaria, el tono vasomotor (vasoespaso) y fenómenos protrombóticos. Tanto en prevención primaria como secundaria, el tratamiento hipolipemiante con estatinas ha demostrado disminuir la progresión de las mencionadas placas y la incidencia de eventos clínicos.

Recibido en julio de 2018 – Aceptado en agosto de 2018
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Dr. Augusto Lavallo Cobo. E-mail: alavalle@sanatoriofinochietto.com

El objetivo de la presente revisión es evaluar el papel de las estatinas cuando son utilizadas en las primeras etapas de un SCA.¹

COLESTEROL PLASMÁTICO EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Se han comunicado resultados disímiles con respecto a los niveles de colesterol basal medio que presentan los pacientes con SCA durante la internación (comienzo de síntomas, tratamiento previo, entre otros). Las recomendaciones sobre su determinación en las distintas guías surgen de estudios clínicos diseñados para evaluar la respuesta al tratamiento y no las variaciones del colesterol. En lo que respecta a este último punto, en este campo tenemos el estudio de Siniawski y colaboradores, que analizó los cambios en los niveles plasmáticos de colesterol total (CT), colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), triglicéridos (TG), apolipoproteína A1 (apoA) y apoB que se produjeron durante las primeras 48 horas de internación en unidad coronaria en esta población de pacientes. Se observó una reducción significativa de CT, LDLc y colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (colesterol no HDL), con poca variación en los niveles de apoB durante los primeros días de internación, lo que sugiere estabilidad en el número de partículas aterogénicas, pero con reducción en su tamaño, posiblemente debido a cambios en el metabolismo y la regulación hepática del colesterol inducidos como respuesta de fase aguda.²

MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS ESTATINAS

El efecto principal de las estatinas consiste en la disminución de la síntesis de colesterol hepático a partir de la inhibición de la enzima 3-hidroxi-3metilglutaril-coenzima A reductasa.³ Por otra parte, las estatinas también presentan efectos pleiotrópicos (del griego, “muchos cambios”) que son todos los cambios no relacionados con la reducción del colesterol que producen estas drogas. Entre estos se destacan efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, estabilizadores de placa, antitrombóticos y antiagregantes; además, mejoran la función endotelial.^{4,5} En las primeras horas de un

SCA el beneficio se explica por estos efectos más que por el impacto en los niveles de colesterol.

Estatinas y eventos clínicos

Para evaluar el impacto de los efectos de las estatinas mencionados en el apartado anterior se realizaron distintos ensayos clínicos en este escenario, los cuales podemos dividir entre aquellos que estudiaron variaciones sin evaluar si presentaban o no reducción de eventos, y aquellos que tenían como objetivo el impacto clínico definido como los eventos vasculares, la mortalidad, o ambos. Entre los primeros se observó reducción de los niveles de proteína C-reactiva (marcador de inflamación)⁶ y aumento de la dilatación mediada por flujo⁷ en el grupo que recibió estatinas.

Entre los segundos comenzaron a estudiarse, en primer lugar, el uso de estatinas de moderada potencia, en comparación con placebo; entre estos podemos mencionar el estudio FLORIDA, que comparó en una población pequeña (540 pacientes) el uso de 80 mg de fluvastatina (mediana de inicio: 8 días del evento índice) con placebo. La reducción del LDLc fue del 21% y no hubo diferencias significativas en términos de mortalidad, infarto agudo de miocardio (IAM) o isquemia determinada por electrocardiograma (ECG).⁸ Tampoco hubo beneficio clínico en un estudio con mayor número de pacientes que evaluó pravastatina 20 a 40 mg.⁹ También fueron evaluadas altas dosis de estatinas de mayor potencia, como en el estudio MIRACLE, con 80 mg de atorvastatina; esta investigación mostró una reducción en el evento combinado primario (MACE, por su sigla en inglés = mortalidad, IAM e internación por isquemia sintomática comprobable), riesgo relativo (RR): 0.84 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.7 a 1; p = 0.048), a expensas de una disminución de las internaciones por isquemia sintomática, sin beneficio en mortalidad e IAM.¹⁰

El último grupo de comparación fue el de estatinas en altas dosis contra dosis moderadas. El estudio *A to Z* tuvo estas características, con un diseño no aplicable en la actualidad. En dicha investigación se aleatorizaron 4497 pacientes a recibir simvastatina 40 mg durante un mes, seguidos por 80 mg de la misma estatina, contra 4 meses de placebo

seguidos por 20 mg de simvastatina. El estudio no alcanzó a demostrar beneficio en el objetivo primario (MACE); lo más importante fue que de este trabajo surge la primera advertencia sobre el aumento del riesgo de miopatías con la dosis de 80 mg de simvastatina.¹¹ Posteriormente, se publicó el estudio PROVE-IT, que comparó 80 mg de atorvastatina contra 40 mg de pravastatina, en poco más de 4000 pacientes. El grupo que recibió atorvastatina tuvo una reducción del riesgo de mortalidad, IAM o revascularización de urgencia de un 25% ($p < 0.001$) a los 2 años de seguimiento, beneficio que comenzó a manifestarse a los 30 días de seguimiento.¹²

De lo mencionado anteriormente se desprende que los pacientes con SCA deben recibir dosis altas de estatinas de alta potencia.

Surge el interrogante de si existe alguna diferencia entre las dos estatinas que se engloban en este grupo: atorvastatina y rosuvastatina. No hay a la fecha estudios que comparen eventos clínicos entre ambas.

El estudio LUNAR comparó el impacto en la reducción del LDLc en esta población de pacientes.¹³ Este fue un estudio abierto, con un seguimiento a 12 semanas, y comparó tres ramas de tratamiento, dos con rosuvastatina, 20 y 40 mg, respectivamente, y la última con atorvastatina 80 mg. El resultado observado fue mayor reducción de los valores de LDLc y aumento de los de HDLc con rosuvastatina 40 mg, mientras que las otras dos ramas tuvieron resultados similares entre sí.

Efecto relacionado con el tiempo de administración

Otro punto a considerar es el momento de administración de la estatina. Es sabido que cuanto más temprana es la indicación de un fármaco mayor es la adhesión a largo plazo al tratamiento. En los estudios comentados anteriormente la media de inicio variaba entre 48 horas y 10 días.

Actualmente, el promedio de internación de un paciente con SCA varía entre 3 y 5 días, dependiendo del tipo de SCA y el tipo de reperfusión, en caso de utilizarse. Es por ello que una forma de evaluar el impacto del inicio temprano de la terapia con

estatinas es a partir del análisis de poblaciones en las que se realizó angioplastia coronaria (ATC). Un metanálisis de Navarese y colaboradores, que incluyó 20 estudios con 8750 pacientes, mostró una reducción de MACE del 65% (odds ratio [OR]: 0.35; IC 95%: 0.2 a 0.59; $p = 0.0001$), en una población con un tiempo promedio de administración de estatinas de 0.53 días en el grupo que las recibió antes de la ATC, y de 3.18 días luego de la ATC.¹⁴

Recientemente se publicó el estudio SECURE-PCI que comparó 4000 pacientes divididos en dos grupos, uno que recibió una carga de 80 mg de atorvastatina antes de una intervención percutánea coronaria, seguida de otra dosis de 80 mg a las 24 horas, contra un grupo placebo. No hubo diferencia significativa a los 30 días entre ambos grupos. Al igual que en el metanálisis de Navarese, sí hubo un beneficio en términos de reducción de MACE en el subgrupo que recibió angioplastia como estrategia de revascularización (HR: 0.72; IC 95%: 0.54 a 0.96; $p = 0.02$).¹⁵

Combinación de estatinas con otros hipolipemiantes

En los apartados previos se revisó el impacto de las estatinas como monoterapia en el tratamiento de pacientes con SCA. Sin embargo, el riesgo que estos enfermos tienen de presentar un nuevo evento sigue siendo importante. Esta situación ha llevado al estudio de otras drogas en tratamiento combinado con estatinas.

Ezetimibe

Este fármaco actúa inhibiendo la absorción intestinal de colesterol a partir de la inhibición de una proteína transportadora de colesterol ubicada en las vellosidades intestinales (NPC1L1). Su efecto en los pacientes con SCA fue evaluado en el estudio IMPROVE-IT.

La investigación incluyó 18 144 pacientes internados por SCA en los 10 días previos. Fueron aleatorizados a recibir simvastatina 40 mg vs. simvastatina 40 mg más ezetimibe 10 mg. Es importante destacar que para poder ser incluidos los participantes debían presentar cifras de LDLc menores de 125 mg/dl o de 100 mg/dl si estaban recibiendo medicación hipolipemiante. El criterio principal de

valoración fue el parámetro que combinó muerte cardiovascular, evento coronario mayor o accidente cerebrovascular (ACV) no fatal. Los valores de LDLc alcanzados fueron de 53.7 mg/dl en el grupo que recibió ezetimibe frente a 69.5 mg/dl en el que fue tratado con estatinas como monoterapia ($p < 0.001$).

En lo que respecta al criterio primario, el grupo asignado a terapia combinada presentó menos eventos, en comparación con los pacientes tratados con simvastatina sola (HR: 0.936; IC 95%: 0.89 a 0.99). Un dato importante es que el subgrupo con más beneficio clínico fue el de personas con diabetes. No hubo diferencias significativas en los eventos adversos.¹⁶

Alirocumab

Este fármaco forma parte del grupo farmacológico de los inhibidores de la proteína PCSK9 (anticuerpos monoclonales) que interviene en la regulación de los receptores de LDLc (aumenta su reciclaje). En el contexto de un SCA fue evaluado en el estudio ODYSSEY OUTCOMES, que aún no se encuentra publicado, pero cuyos resultados ya han sido presentados. Este trabajo incorporó a 18 924 pacientes con antecedentes de SCA entre 1 y 12 meses antes de la inclusión, con valores de LDLc > 70 mg/dl pese al tratamiento intensivo con estatinas. Los participantes fueron aleatorizados a recibir alirocumab vs. placebo, en pacientes con estatinas de alta potencia en dosis altas. Tras un seguimiento medio de 2.8 años se comprobó una reducción del 15% del objetivo primario consistente en muerte cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal o internación por angina inestable (HR: 0.85; IC 95%: 0.78 a 0.93; $p = 0.0003$). El efecto fue más pronunciado en pacientes con valores basales de LDLc > 100 mg/dl. Por otra parte, el perfil de seguridad fue coincidente con el de ensayos previos, sin evidencias de eventos significativos.

CONCLUSIÓN

Existen amplias recomendaciones sobre el tratamiento con estatinas en pacientes en prevención secundaria. Sin embargo, con alguna excepción, las guías de tratamiento de SCA no suelen realizar indicaciones para el uso de estos fármacos en etapas agudas.

Deben utilizarse estatinas de alta potencia en altas dosis en forma temprana.

Estudios como el IMPROVE-IT y el ODYSSEY OUTCOMES demuestran que el tratamiento combinado de estatinas con ezetimibe y alirocumab, respectivamente, puede ser beneficioso en ciertos grupos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380:581-90.
2. Siniawski D, Masson W, Navarro Estrada JL, Giacomina M, Jaimovich G, Parcerisa F, et al. Changes in the lipid profile of patients with acute coronary syndrome within the first days of hospitalization. *Rev Argent Cardiol* 2010; 78:238-44.
3. Istvan E. Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a 3 dimensional view. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4:3-8.
4. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109:III39-43.
5. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45:89-118.
6. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration on C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) investigators. *Circulation* 1999; 100(3):230-5.
7. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99(25):3227-33.
8. Liem AH, Van Boven AJ, Veeger NJ, Withagen AJ, Robles de Medina RM, Tijssen JG, et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute

myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J* 2002; 23:1931-7.

9. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, Campbell TJ, Sloman JG, Harris PJ. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J* 2004; 148:e2.

10. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized trial. *JAMA* 2001; 285:1711-8.

11. de Lemon JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292:1307-16.

12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive vs moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.

13. Pitt B, Loscalzo J, Monyak J, Miller E, Raichlen J. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR Study). *Am J Cardiol* 2012; 109(9):1239-46.

14. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014; 113(10):1753-64.

15. Berwanger O, Vieira Santucci E, Melo de Barros e Silva PG, de Andrade Jesuino I, Petri Damiani L, Mazza Barbosa L, et al. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome. *JAMA* 2018; 319(13):1331-40.

16. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-97.

Reglamento de publicaciones

La Revista Argentina de Lípidos, de publicación semestral, constituye la revista oficial de la Sociedad Argentina de Lípidos. Su principal objetivo es promocionar la investigación de todos los aspectos relacionados con la lipidología entre las diferentes especialidades médicas. En ella se publican artículos científicos originales, editoriales, originales breves, actualizaciones bibliográficas, revisiones, casos clínicos, así como cualquier información relevante para la lipidología y las áreas relacionadas.

Los manuscritos pueden enviarse, en español, a: revistaargentinadelipidos@gmail.com

La Revista Argentina de Lípidos no cobra cargo alguno por costos de procesamiento de los artículos ni por el envío de artículos a los autores.

SECCIÓN I

a) Tipo de estudios

Artículos Originales: En esta sección se incluirán investigaciones originales en etiología, fisiopatología, patología, epidemiología, aspectos clínicos, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Se considerarán para la publicación estudios transversales, estudios de casos y controles, estudios de cohortes, ensayos controlados aleatorizados y metanálisis. El artículo deberá tener las siguientes secciones: Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Conclusión. El texto puede tener, como máximo, 3500 palabras, sin incluir la bibliografía y el resumen. Todo artículo original deberá tener un resumen con un máximo de 250 palabras con las siguientes secciones: Introducción y objetivos, Métodos, Resultados, Conclusión. Deberá también tener un resumen en inglés. Se aceptarán un máximo de 30 referencias. Se aceptarán un máximo de seis tablas o figuras.

Artículos Originales Breves: En esta sección se aceptan artículos originales con un número restringido de pacientes o muestra. El artículo debe tener los mismos encabezados que los mencionados para los artículos originales. El texto puede tener, como máximo, 1200 palabras, sin incluir la bibliografía y el resumen. Las características del resumen serán similares a las detalladas para los artículos originales. La cantidad máxima de citas será de 12. Las tablas y figuras no pueden ser más de tres en total.

Casos clínicos: Para esta sección podrán enviarse casos o serie de casos que por sus características adquieren relevancia académica. Se describirá el caso clínico (texto libre no estructurado), en un máximo de 800 palabras, seguido de una discusión con un máximo de 500 palabras. Se podrán incluir hasta un máximo de tres tablas o figuras y 10 citas para la discusión. No debe incluirse un resumen.

Editoriales: Tendrán como referencia alguno de los artículos publicados en el mismo número de la revista. Siempre se encargan por el Comité Editorial. Tendrá un máximo de 1500 palabras y 20 citas bibliográficas. No incluyen tablas o figuras.

Actualizaciones bibliográficas: Esta sección solo se desarrollará por invitación del Comité Editorial. Los autores deberán resumir en un máximo de 500 palabras los resultados principales de un artículo científico previamente publicado, seguido de un comentario con un máximo de 500 palabras. Se podrán utilizar hasta seis citas para el comentario.

Revisiones: Las revisiones sobre temas actuales que reflejen un progreso en diferentes ámbitos relacionados con la lipidología se solicitarán por parte del Comité Editorial a especialistas reconocidos. Tendrán un máximo de 5000 palabras, 40 citas bibliográficas y seis tablas o figuras. Incluirá un resumen en español y en inglés con un máximo de 250 palabras.

Cartas al Editor: Para esta sección se considerarán las cartas relacionadas con artículos publicados en la revista. Las cartas deben recibirse en un plazo de cuatro semanas desde la publicación del artículo. Pueden tener un máximo de 600 palabras, una tabla o una figura, y no más de cinco referencias bibliográficas.

Artículos Especiales: El comité Editorial se reserva la invitación para desarrollar artículos especiales que no encuadren en las categorías anteriormente descriptas. La publicación de guías de práctica clínica o artículos de consenso también se incluyen en esta sección.

b) Duplicación de una publicación

Una publicación duplicada es aquella cuyo material coincide sustancialmente con una publicación previa. La Revista Argentina de Lípidos no recibirá trabajos cuyo contenido se haya publicado previamente, en su totalidad o en parte, o cuyo contenido se haya enviado a otro sitio para publicación. Cuando así suceda, el trabajo presentado será rechazado.

c) Privacidad de los pacientes

No pueden incluirse en los manuscritos, fotografías u otros detalles que contribuyan a identificar al paciente, a menos que esta información sea indispensable para la publicación, en cuyo caso el paciente o el padre o el tutor, en el caso de menores de edad, deben expresar su consentimiento por escrito.

d) Autoría

El máximo número de autores será de ocho para los artículos originales y originales breves. En el caso de los casos clínicos, el número máximo de autores será de seis. Asimismo, para las cartas al editor, se aceptarán hasta tres autores. En los artículos enviados por invitación (editoriales, revisiones, artículos especiales), el Comité Editorial se reserva la determinación de la cantidad de autores para cada publicación. Cada autor deberá haber participado suficientemente en el trabajo para estar en condiciones de hacerse responsable públicamente de su contenido. Los participantes que no cumplan con dicho criterio, podrán optar por ser nombrados en los agradecimientos.

e) Arbitraje

El Comité Editorial de la Revista Argentina de Lípidos evaluará si el trabajo enviado es de interés. En el caso de que así lo fuera, el artículo, sin el nombre de los autores ni del centro/organización participante, se enviará a dos o tres árbitros expertos en el tema, quienes en un plazo máximo de 30 días deberán realizar sus análisis y enviar los comentarios. El trabajo puede ser rechazado o aprobado por ambos revisores; si el artículo necesitara cambios, los comentarios de los árbitros serán enviados al autor responsable para la corrección por sus autores. Los comentarios escritos del árbitro serán anónimos. Los autores deberán enviar la versión corregida acompañada de una carta con las respuestas detalladas a los comentarios de los revisores. Una vez recibida estas correcciones serán reenviadas nuevamente a los árbitros para evaluar o no su aceptación final.

SECCIÓN II

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Carta de presentación

Esta deberá explicar las razones del trabajo, destacando lo novedoso o el interés académico. Deberá incluir el formato en el cual se quiere publicar el artículo. Del mismo modo, aclarar que todos los autores han participado y están de acuerdo con la publicación, que el artículo no fue publicado previamente o se encuentra en proceso de evaluación en otro sitio y, si existieran, los conflictos de intereses.

Manuscrito

a) **Cuestiones de estilo:** utilizar como fuentes Arial o Times New Roman 10 o 12; interlineado doble; numerar las hojas.

b) **Unidades de medida:** se empleará el sistema métrico decimal, usando puntos para los decimales. Abreviaturas, siglas o acrónimos: Se evitará su uso en el título y en el resumen. Sólo se emplearán abreviaturas estándar. La primera vez que se empleen irán precedidos por el término completo, salvo que se trate de unidades de medida estándar.

c) **Primera hoja:** Todo manuscrito deberá incluir una primera hoja en la cual figurará el título en español y en inglés. El título debe ser conciso e informativo. A continuación, se enumerarán los autores: nombre y apellidos completos, con los datos de filiación (servicio, hospital, institución, etc.). Finalmente, deberá colocarse en la primera hoja los datos del autor que recibirá la correspondencia: Nombre completo, teléfono, dirección postal y correo electrónico.

d) **Segunda hoja:** En el caso que corresponda, se incluirá un resumen en español, con un máximo de 250 palabras. Deben evitarse las abreviaturas y no deben colocarse citas bibliográficas. El resumen será estructurado (véase Sección I). Al finalizar el resumen, se colocarán entre tres y ocho palabras clave. Estas deberán ser consultadas en el Medical Subject Heading (MeSH) de la National Library of Medicine (disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi) o su versión en español, DECS disponible en www.decs.bvs.br/E/homepagee.htm.

e) **Tercera hoja:** Resumen y palabras clave en inglés. Deberá representar fielmente el resumen en español. El máximo número de palabras es 250. Deberá tener los mismos apartados del resumen en español y al final las palabras clave en inglés.

f) **Manuscrito:** A continuación, se desarrollará el manuscrito. Véanse los apartados correspondientes para las publicaciones estructuradas en la Sección I. Al final del texto, podrán colocarse, si los hubiere, los agradecimientos y los conflictos de intereses.

g) **Bibliografía:** Se limitará a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las mencione en el trabajo, colocándolas en el texto como superíndice. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, se completará con la expresión "et al.". Los títulos de las revistas serán abreviados de acuerdo al Index Medicus (en www.nlm.nih.gov). En el caso de capítulos de un libro, se deberá citar: autores, título del capítulo, editores, título del libro, ciudad, editorial y páginas. De utilizarse una cita correspondiente a material electrónico, deberá citarse autores, nombre del artículo, nombre del sitio, año, seguido de la expresión "disponible en:<http://www?>".

h) **Tablas:** Deberán ser presentadas en hojas individuales, y numeradas con números arábigos, según el orden en que sean citadas en el texto. Las tablas no deben duplicar información que ya está presente en el texto principal. Deben poseer un título explicativo y notas aclaratorias al pie. Todas las abreviaturas de la tabla no estandarizadas deben explicarse.

i) **Figuras:** Deben tener buena calidad de definición y ser editables (que permitan corregirse). Serán numeradas correlativamente con una leyenda explicativa en hoja aparte. Los títulos y las explicaciones detalladas se colocan en el texto de las leyendas y no en la ilustración misma. Las figuras o ilustraciones deberán enviarse en archivos aparte. Se recomiendan los formatos TIFF o JPEG, preferentemente, con una resolución no inferior a 300 dpi. Al final del manuscrito, deberá identificarse las leyendas de las figuras.