

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 CT ≥ 200 mg/dl, TG ≥ 110 mg/dl mg/dl, LDLc ≥ 130 mg/dl, colesterol no HDL ≥ 145 mg/dl, 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 IMC $<$ 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%

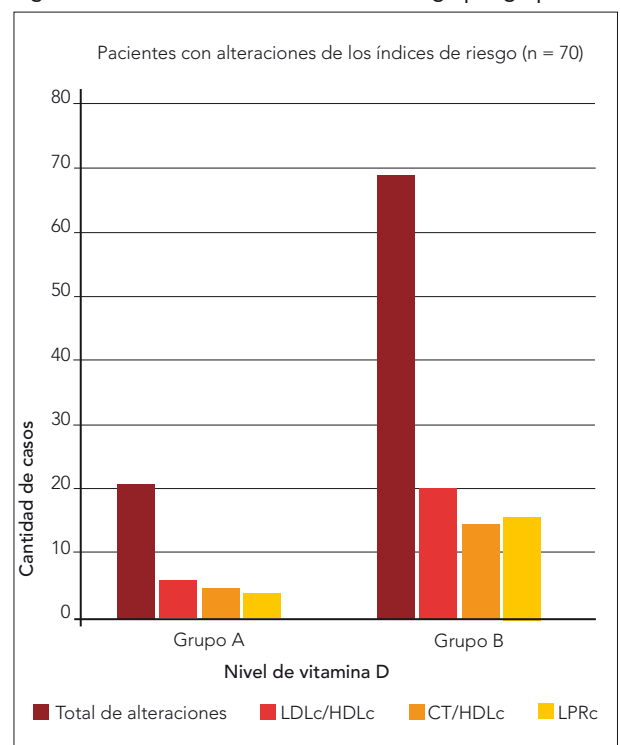
LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; CT, colesterol total; TG, triglicéridos; LPRc, lipoproteínas residuales del colesterol.

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.