

Revista Argentina de
LÍPIDOS

Volumen 5 - Número 3 | AÑO 2021

Evaluación de las características clínicas y los diagnósticos diferenciales
en pacientes menores de 18 años con hipocolesterolemia

Dra. Silvina Cuartas y Dr. Horacio Stinson

Alteraciones lipídicas y estratificación del riesgo cardiometabólico
en niños con obesidad menores de 10 años

Dra. Silvina Cuartas y Dra. María E. Pérez Torre

¿Réquiem para los fibratos?

Dr. Gerardo Elikir

5

Volumen 3
Año 2021

Revista de la Sociedad Argentina de
LÍPIDOS

COMITÉ EDITORIAL

Directores

Nogueira, Juan Patricio
Masson, Walter

Directores asociados

Berg, Gabriela
Corral, Pablo
Elikir, Gerardo
Graffigna, Mabel

Comité editorial

Araujo, María Beatriz
Aimone, Daniel
Bañares, Virginia
Brites, Fernando
Barchuk, Magali
Cafferata, Alberto
Closs, Cecilia
Cuartas, Silvina
Lorenzatti, Alberto
Lozada, Alfredo
Pérez Torre, Mariel
Rivas, Juan Carlos
Schreier, Laura
Siniawski, Daniel
Zago, Valeria

Editores internacionales

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

Índice

| | | |
|--------------------------------|----|--|
| COMENTARIO DEL EDITOR | 45 | Dr. Juan Patricio Nogueira |
| ARTÍCULO ORIGINAL | 47 | Evaluación de las características clínicas y los diagnósticos diferenciales en pacientes menores de 18 años con hipocolesterolemia <i>Dra. Silvina Cuartas y Dr. Horacio Stinson</i> |
| ARTÍCULO ORIGINAL | 55 | Alteraciones lipídicas y estratificación del riesgo cardiometabólico en niños con obesidad menores de 10 años <i>Dra. Silvina Cuartas y Dra. María E. Pérez Torre</i> |
| ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA | 64 | ¿Réquiem para los fibratos? <i>Dr. Gerardo Elikir</i> |

Estimados Lectores

En esta nuestra tercera edición del quinto volumen de la Revista Argentina de Lípidos, contamos con dos artículos originales y una actualización bibliográfica.

En el primer artículo, se realizó una evaluación de las características clínicas y los diagnósticos diferenciales en menores de 18 años con hipocolosterolemia. Se encontró un valor promedio de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) de 30 mg/dl; solo el 19.2% de los pacientes (5 casos) presentaron valores de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) < 45 mg/dl, mientras que el colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no HDLc) promedio fue de 61 mg/dl. El 67% de los participantes registraba el antecedente de niveles bajos de LDLc (< 50 mg/dl) en alguno de sus padres. La hipocolosterolemia puede ser un hallazgo inesperado, pero debe alertar al pediatra. Requiere una evaluación completa que permita descartar causas secundarias y aproximar el diagnóstico de las posibles causas primarias.

En el segundo artículo, se describe un trabajo sobre las alteraciones lipídicas y la estratificación del riesgo cardiometabólico en niños obesos menores de 10 años. La obesidad temprana es un trastorno frecuente en la infancia y se asocia ampliamente con alteraciones del metabolismo lipídico. Los trastornos lipídicos más observados fueron la elevación de los valores de no HDLc, LDLc e índice triglicéridos (TG)/HDLc, indicadores de riesgo aterogénico y metabólico. El puntaje utilizado permitió estratificar a los pacientes de mayor riesgo y realizar intervenciones tempranas. El análisis del perfil lipídico proporciona un valioso recurso para dirigir las estrategias de prevención.

Finalmente, presentamos una actualización bibliográfica sobre el consenso de manejo de pacientes con alto riesgo cardiovascular e hipertrigliceridemia persistente. Se identifican cuatro grupos de pacientes: 1) enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica, 2) diabetes mellitus con factores de riesgo agregados, 3) prevención primaria de alto riesgo, e 4) hipertrigliceridemia grave (TG \geq 500 mg/dl, y especialmente \geq 1000 mg/dl). En pacientes de riesgo intermedio, la hipertrigliceridemia intensifica el riesgo y favorece el inicio o la intensificación de estatinas. Aunque en primería instancia no sean fármacos para reducir los TG, a mayor reducción del colesterol mayor descenso de los TG. En este nuevo consenso se sugiere el uso de icosapento de etilo o ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3, con el fin de reducir el riesgo cardiovascular de estos pacientes.

Les deseo una buena lectura en esta tercera edición del quinto volumen de la RAL.

Dr. Juan Patricio Nogueira

MD/PhD

Director de la RAL

Evaluación de las características clínicas y los diagnósticos diferenciales en pacientes menores de 18 años con hipocolesterolemia

Evaluation of the clinical characteristics and differential diagnoses in patients under 18 years of age with hypocholesterolemia

Dra. Silvina Cuartas¹ y Dr. Horacio Stinson²

¹ Médica pediatra. Experta en lípidos (SAL). Directora del Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

² Médico pediatra. Diplomado en Lípidos. Integrante del Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Introducción: El objetivo de este trabajo fue describir las características observadas en un grupo de pacientes con colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) < 50 mg/dl, para destacar los puntos en común y realizar un análisis crítico de algunas variables que podrían haberse evaluado, con la finalidad de ampliar el enfoque diagnóstico y realizar un seguimiento más adecuado.

Material y método: Se realizó una evaluación retrospectiva y descriptiva de los pacientes atendidos en un consultorio de lípidos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires en los últimos 20 años y, entre 2339 historias clínicas, se seleccionaron 26 pacientes con hipocolesterolemia.

Resultados: Edad promedio: 3 años (rango: 3 a 17). Valor mínimo de LDLc: 30 mg/dl. Valor promedio: 42 mg/dl (desviación estándar [DE]: 5.3). El rango de colesterol total fue de 83 a 134 mg/dl (promedio: 109 mg/dl). Solo el 19.2% (5 casos) presentaron colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) < 45 mg/dl y el colesterol no asociado con HDL (no HDLc) promedio fue de 61 mg/dl. El 67% registraba el antecedente de niveles bajos de LDLc, < 50 mg/dl, en alguno de sus padres. Además, entre los 26 pacientes se registraron 3 parejas de hermanos. El total de los pacientes presentó examen neurológico y visual dentro de los límites normales.

Conclusiones: La hipocolesterolemia puede ser un hallazgo inesperado, pero debe alertar al pediatra. Requiere una evaluación completa que permita descartar causas secundarias y aproximar el diagnóstico de las posibles causas principales. Si bien es un trastorno poco frecuente, la práctica diaria nos obliga a conocer las características básicas y las manifestaciones habituales y atípicas para realizar un diagnóstico precoz.

PALABRAS CLAVE: hipocolesterolemia, niños, adolescentes, causas, síntomas

Abstract

Introduction: The objective of this work was to describe the characteristics observed in a group of patients with LDLc < 50 mg/dl, to highlight the points in common and to carry out a critical analysis of some variables that could have been evaluated, in order to expand the diagnostic approach and carry out a more adequate follow-up.

Material and method: A descriptive retrospective evaluation was carried out of the patients seen in the lipid clinic of CABA, in the last 20 years and among a total of 2339 medical records, 26 patients with hypocholesterolemia were selected.

Results: Average age: 3 years (range 3 to 17). Minimum LDLc value: 30 mg/dl and 42 mg/dl the average value (SD: 5.3). The range of total cholesterol was 83 to 134 mg/dl (average 109 mg/dl). Only 19.2% (5 cases) presented HDLc < 45 mg/dl and the average non-HDLc was 61 mg/dl. 67% had a history of low LDLc levels < 50 mg/dl in one of their parents, and among the 26 patients, 3 pairs of siblings were registered. All the patients presented neurological and visual examination within normal limits.

Conclusions: Hypocholesterolemia can be an unexpected finding, but it should alert the pediatrician. It requires a complete evaluation to rule out secondary causes and approximate the diagnosis of possible primary causes. Although it is a rare disorder, routine practice requires us to know the basic characteristics, the usual and atypical manifestations to make an early diagnosis.

KEYWORDS: hypocholesterolemia, children, adolescents, causes, symptoms

INTRODUCCIÓN

Se denomina hipocolesterolemia a la presencia de concentraciones anormalmente bajas de colesterol en la sangre y se define con un nivel de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) inferior a 50 mg/dl. Si bien es una situación excepcional o poco frecuente en la práctica clínica diaria, es importante tener en cuenta que un nivel muy bajo de colesterol puede suponer riesgo para la salud durante los períodos de crecimiento, ya que es un elemento imprescindible para algunas funciones vitales del organismo. Generalmente, la hipocolesterolemia es asintomática y se detecta con la evaluación del perfil lipídico.¹ La disminución de las concentraciones plasmáticas puede ser provocada por factores principales (genéticos) o secundarios (desnutrición, mala absorción, fármacos, etc.), mientras que las hipocolesterolemias primarias son trastornos raros, producidos por mutaciones en diferentes genes. El diagnóstico y el tratamiento precoz son fundamentales para evitar la aparición de complicaciones.²

La información disponible muestra de forma inequívoca que el LDLc causa enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Cabe considerar, entonces, que cuanto menor sea el LDLc, mejor, afirmación que se ha demostrado en diversos metanálisis que evaluaron el efecto de las estatinas y otros hipolipemiantes sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular, tanto cuando se alcanzaron niveles muy bajos (menores de 30 mg/dl)³ o incluso inferiores a 20 mg/dl.⁴

El objetivo de este trabajo fue presentar las características observadas en un grupo de pacientes con LDLc < 50 mg/dl, mediante una evaluación retrospectiva, para destacar los puntos en común y realizar un análisis crítico de algunas variables que podrían haberse evaluado en ese momento, con la finalidad de ampliar el enfoque diagnóstico y realizar un seguimiento más adecuado.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una evaluación retrospectiva y descriptiva de los pacientes atendidos en un consultorio de lípidos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires en los últimos 20 años. Entre 2339 historias

clínicas se seleccionaron 26 pacientes que presentaron hipocolesterolemia, definida por un LDLc < 50 mg/dl, lo que representa una prevalencia del 1.1%. Posteriormente, se elaboró una base de datos con los casos seleccionados donde se consignó edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal, valores de colesterol total (CT), colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), triglicéridos (TG), glucemia y TSH. El LDLc se calculó con la fórmula de Friedewald.⁵ También se estimó el valor del colesterol no asociado con HDL (no HDLc), restando al CT el valor del HDLc. Se consignó si en los pacientes se había realizado un examen neurológico, una evaluación visual y la determinación de la vitamina D.

Para el análisis estadístico se empleó el programa EpiInfo v. 6.04d, según correspondiera, y se empleó la prueba de chi al cuadrado o el test exacto de Fisher. Se adoptó un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Entre los 26 pacientes analizados con LDLc < 50 mg/dl se observó un ligero predominio femenino (14 mujeres, 12 varones), con una edad promedio de 13 años y un rango de 3 a 17 años. El 30% ($n = 8$) de los sujetos presentó un valor entre 30 y 39 mg/dl y el 70% ($n = 18$), entre 40 y 49 mg/dl. El menor valor observado fue de 30 mg/dl, con una concentración promedio de 42 mg/dl (desviación estándar [DE]: 5.3). No se observaron valores de LDLc < 30 mg/dl.

El nivel promedio de CT fue de 109 mg/dl (DE: 12.4) y el rango, de 83 a 134. Solo el 19.2% ($n = 5$) de los casos presentó un valor de HDLc < 45 mg/dl, mientras que el resto presentó niveles normales o superiores a 45 mg/dl. El valor promedio del no HDLc fue de 61 mg/dl (DE: 10.9), con un valor mínimo de 35 mg/dl y una concentración máxima de 81 mg/dl.

En todos los pacientes se habían realizado exámenes neurológico y visual, que resultaron dentro de los límites normales. Sin embargo, el 77% ($n = 20$) presentó deficiencia de vitamina D, con un valor promedio de 22.3 ng/ml (DE: 8.3), con un rango de 11.8 a 27 ng/dl. No se registraron signos de

Tabla 1. Población analizada (n = 26).

| Edad | Sexo | LDLc | CT | HDLc | no HDLc | IMC | TSH | Vitamina D |
|------|------|------|-----|------|---------|-----|------|------------|
| 3 | M | 46 | 109 | 50 | 59 | N | 2.61 | 17,5 |
| 5 | M | 39 | 125 | 51 | 74 | N | 1.67 | 26 |
| 17 | M | 40 | 105 | 50 | 55 | N | 3.74 | 32 |
| 15 | M | 43 | 105 | 52 | 53 | N | 3.37 | 27.7 |
| 14 | M | 45 | 109 | 50 | 59 | N | 3.53 | 25.1 |
| 16 | M | 30 | 83 | 48 | 35 | N | 2.11 | 23.4 |
| 17 | M | 46 | 103 | 50 | 53 | S | 2.51 | 20 |
| 17 | M | 48 | 116 | 49 | 67 | S | 1.42 | 18.3 |
| 14 | M | 46 | 105 | 33 | 72 | S | 3.77 | 20.5 |
| 13 | M | 45 | 123 | 42 | 81 | O | 1.10 | 36 |
| 15 | M | 43 | 94 | 42 | 52 | O | 4.33 | 22 |
| 10 | M | 48 | 108 | 38 | 70 | O | 4.63 | 19.7 |
| 14 | F | 33 | 129 | 57 | 45 | N | 1.22 | 35 |
| 11 | F | 44 | 105 | 51 | 54 | N | 2.89 | 11.8 |
| 12 | F | 42 | 111 | 55 | 69 | N | 1.52 | 25 |
| 14 | F | 49 | 123 | 50 | 70 | N | 2.32 | 23.1 |
| 14 | F | 47 | 120 | 58 | 62 | N | 2.3 | 26.7 |
| 13 | F | 35 | 113 | 50 | 63 | N | 1.75 | 20 |
| 13 | F | 45 | 114 | 55 | 59 | N | 2.37 | 19 |
| 12 | F | 48 | 134 | 73 | 61 | N | 1.54 | 13 |
| 10 | F | 43 | 132 | 60 | 72 | N | 1.78 | 33 |
| 16 | F | 42 | 118 | 65 | 53 | N | 2.68 | 15 |
| 12 | F | 43 | 129 | 49 | 80 | S | 3.44 | 18.5 |
| 14 | F | 33 | 102 | 57 | 45 | O | 2.22 | 31 |
| 14 | F | 36 | 125 | 64 | 61 | O | 3.99 | 50.2 |
| 10 | F | 36 | 101 | 43 | 58 | O | 1.89 | 27 |

LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; CT, colesterol total; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; no HDLc, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad; IMC, índice de masa corporal; TSH, tirotrópica.

desnutrición, todos los pacientes eran eutróficos: el 6% (n = 6) tuvo un índice de masa corporal (IMC) > 97.8%, 2 participantes tenían sobrepeso, con un IMC entre 85 y 97%, mientras que el 69% restante registró un peso adecuado. No se observó hepatomegalia ni síntomas de hipertiroidismo; los niveles de TSH se encontraron dentro de los rangos normales, con un valor promedio de 2.79 mUI/l (DE: 1.09) y un rango de 1.52 a 5.63 mUI/l. Solamente en los 6 niños con obesidad se había realizado ecografía hepática; 2 de ellos presentaron signos de esteatosis.

El 67% registraba el antecedente de niveles bajos de LDLc, < 50 mg/dl, en alguno de sus padres; además, entre los 26 pacientes evaluados se registraron 3

parejas de hermanos. Del total de casos analizados, 3 eran vegetarianos y 2 refirieron más de una deposición por día, desligada o ligeramente grasa.

DISCUSIÓN

En los pacientes pediátricos con niveles de LDLc inferiores a 50 mg/dl, sin tratamiento previo con estatinas, se debe sospechar una posible alteración genética y realizar un estudio ampliado de los lípidos.¹ Además, deben descartarse otras alteraciones asociadas, como déficit de vitaminas liposolubles, mala absorción con esteatorrea o alteraciones neurológicas y visuales.⁶ Entre los 26 pacientes, 3 consumían una dieta vegetariana y, en el resto, no

Tabla 2. Causas de hipocolesterolemia.

| Hipocolesterolemia | | | |
|----------------------------|---|---|--|
| Secundaria | Primaria | | |
| A otras causas | Hipobetalipoproteinemia | Abetalipoproteinemia | Mutaciones enzima PCSK9 |
| Hipertiroidismo | Herencia codominante 1/1000-3000 | Autosómica recesiva 1/10 000 | Ascendencia africana |
| Celiaquía | Mutación en heteocigosis (puede ser asintomática) | Primera infancia | Pérdida de función de PCSK9 |
| Aplasia medular | | No se encuentran lipoproteínas que contengan ApoB | Mutaciones sin sentido que codifican Y142X y C679X |
| Esferocitosis | | LDLc (indetectable) | |
| Hepatitis viral | | Retraso madurativo | |
| Veganismo/Vegetarianismo | | | |
| Síndrome de mala absorción | | | |

ApoB, apolipoproteína B; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad

Fuentes: Adaptado de Colombo ML y col. (2010), Burnett J y col. (2018), Gassó de Campos M y col. (2003), Burnett J y col. (2012), Lambert C y col. (2012) y Peterson AS y col. (2008).

se registró causa de hipocolesterolemia secundaria evidente, como desnutrición, mala absorción, tratamiento farmacológico, enfermedades del parénquima hepático, dieta vegana o vegetariana o hipertiroidismo.²

La sintomatología que puede vincularse con hipocolesterolemia incluye dolor abdominal, heces pastosas o deposiciones blandas, retraso mental, acantocitosis y uñas quebradizas.⁷ Entre los casos más graves debe descartarse hepatomegalia, retinitis pigmentaria, degeneración lenta de la retina mediante examen oftalmológico completo y evaluación neurológica para descartar neuropatía sensitiva, ataxia, signos cerebelosos, dismetría, ataxia y espasticidad.² Todos los pacientes presentaron examen neurológico y visual dentro de los límites normales, realizados por especialistas en el área.

Una vez descartadas las causas secundarias de hipocolesterolemia y ante concentraciones muy

bajas de LDLc, debe plantearse la posibilidad de anomalías genéticas poco frecuentes, como las mutaciones en el gen que codifica la proteína MTTP o la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales, que transfiere lípidos a los quilomicrones nacientes y colesterol asociado con lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc) en el intestino y el hígado, respectivamente. Este cuadro se denomina abetalipoproteinemia, síndrome de Bassen-Kornzweig, acantocitosis o deficiencia de apolipoproteína B (ApoB). Es una enfermedad autosómica rara, de herencia recesiva, con una incidencia aproximada de 1 cada 10 000.⁸ Por lo general, la abetalipoproteinemia se presenta en las primeras etapas de la infancia con diarrea, alteraciones neurológicas, deficiencia paramental, absorción deficiente de grasas, degeneración espinocerebelosa, retinopatía pigmentaria y acantocitosis.^{9,10} La mayor parte de las manifestaciones clínicas es consecuencia de los defectos de absorción de las vitaminas liposolubles. La vitamina E y los ésteres retinol normalmente son transportados por los quilomicrones desde los enterocitos hasta el hígado. Además, para su transporte fuera del hígado y hacia la circulación, la vitamina E depende del VLDLc.^{5,6} Los pacientes con abetalipoproteinemia tienen deficiencia notable de vitamina E, con descenso leve a moderado de las vitaminas A y K. El tratamiento consiste en implementar una dieta reducida en grasas, rica en calorías y enriquecida con vitaminas, principalmente vitamina E. En la infancia, para evitar la aparición de secuelas neurológicas, resulta indispensable comenzar el tratamiento precozmente.^{6,9}

Tabla 3. Clasificación de la sintomatología

| Leves a moderadas | Graves |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Heces pastosas o deposiciones blandas • Uñas quebradizas • Descenso moderado de vitaminas liposolubles • Esteatosis hepática • Retraso en el crecimiento | <ul style="list-style-type: none"> • Déficit neurológico • Retraso mental • Ataxia/dismetría • Neuropatía sensitiva • Rinitis pigmentaria • Degeneración lenta de la retina • Acantosis • Espasticidad • Hepatomegalia |

Fuentes: Adaptado de Colombo ML y col. (2010) y Burnett J y col. (2018).

La hipobetalipoproteinemia familiar es la causa más frecuente de LDLc bajo, transmitido con carácter autosómico codominante, caracterizado por valores anormalmente bajos de ApoB, CT o LDLc.² Los pacientes portadores de mutaciones en el gen *ApoB* (2p24) en heterocigosis suelen ser asintomáticos, pero aquellos que las portan en homocigosis pueden presentar diferentes alteraciones clínicas debidas a la mala absorción de las grasas y a la deficiencia de las vitaminas liposolubles. Se ha descrito una incidencia de 1/1000-3000, con mayor prevalencia en la mujer y las personas con ascendencia judía,^{11,12} asociada con la presencia de mutaciones en el gen *ApoB* en un 45% a 65% de los pacientes.² Hasta la fecha se han descrito 188 mutaciones de este gen involucradas en la evolución de la hipobetalipoproteinemia familiar y la abetalipoproteinemia principalmente.¹³

La disminución de los niveles de LDLc, CT y ApoB en pacientes asintomáticos también sugiere u obliga a sospechar de la presencia de mutaciones con pérdida de la función de la proproteína convertasa tipo subtilisina/kexina (PCSK9). Las mutaciones sin explicación en PCSK9 reducen mucho los niveles de LDLc e incrementan el número de receptores de LDL.^{14,15} Los polimorfismos genéticos de esta proteína explican gran parte de la variabilidad poblacional en los niveles de LDLc.¹⁶ Se ha postulado que los pacientes con estas mutaciones en heterocigosis pueden tener niveles de LDLc 40% más bajos, están protegidos frente a la aparición de aterosclerosis y se asocian con mayor longevidad.^{12,17}

Las mutaciones que causan la disminución de los niveles de LDLc y ApoB han facilitado la información sobre el metabolismo de los lípidos, las asociaciones de las enfermedades y la base para la creación de fármacos que disminuyan los niveles de LDLc.¹ Los pacientes con mutaciones heterocigotas en el gen *ApoB* en general son asintomáticos y, debido a la reducción de los niveles de ApoB y LDLc, están protegidos frente a la aparición de aterosclerosis.

El diagnóstico de hipocolesterolemia se basa en el análisis del perfil lipídico del paciente y de sus padres, para evaluar principalmente los niveles séricos de LDLc,⁸ donde se observan niveles muy bajos de LDLc, CT y TG sin presencia de quilomicrones, VLDLc o

ApoB. En el caso de la abetalipoproteinemia, los padres de los pacientes son heterocigotos obligados; por lo tanto, tienen niveles normales de lípidos y de ApoB. En la práctica diaria es importante solicitar la determinación de las vitaminas liposolubles (D, E, A y K) para descartar deficiencias, evaluar por interrogatorio o solicitar una muestra de heces.¹⁰ Es importante tener en cuenta que un valor de LDLc < 50 mg/dl puede ser una manifestación de un síndrome de mala absorción, de allí la importancia de realizar diagnósticos diferenciales, para realizar un tratamiento adecuado y evitar complicaciones.¹⁸

Frente a una hipocolesterolemia, el tratamiento adecuado permite alcanzar un patrón de crecimiento normal y un buen desarrollo madurativo. Debe evitarse el consumo de ácidos grasos de cadena larga y reemplazarlo por ácidos grasos de cadena media. Las dosis de vitamina A se ajustan considerando el consumo de betacaroteno y la concentración sérica, planteándose como objetivo mantener las concentraciones en el límite inferior, para evitar hepatotoxicidad. En el caso de la vitamina E, Burnett y col. en 2018 describen que, a pesar de la suplementación, en estos pacientes los niveles suelen, permanecer por debajo de los valores normales.⁸

A lo largo de los años, diversos autores analizaron si mediante el tratamiento farmacológico pueden reducirse las concentraciones de colesterol sin generar alteraciones en la salud.^{19,20} La inquietud surgió por primera vez en los años setenta, como consecuencia de una asociación, descrita por investigadores japoneses, entre la incidencia de hemorragias cerebrales con bajas concentraciones de colesterol plasmático. En 1981 surgieron nuevos datos, obtenidos mediante estudios prospectivos, que describían una relación inversa entre las concentraciones bajas de colesterol con el riesgo de morir por causas no cardiovasculares, como el accidente cerebrovascular hemorrágico;²¹ sin embargo, esos estudios plantearon más interrogantes que respuestas para seguir investigando.²² Posteriormente, numerosas investigaciones, como los estudios PROVE-IT, IMPROVE-IT y FOURIER, avalaron que los niveles bajos de colesterol no se asocian con el aumento de la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en pacientes que lograron alcanzar

niveles muy bajos de LDLc.^{23,24} Recientemente, un metanálisis realizado en la Argentina por Masson y col., que incluye los trabajos publicados entre enero de 1990 y octubre de 2020, con pacientes que alcanzaron niveles de LDLc menores de 55 mg/dl, concluyó que no hubo diferencias en la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico entre el grupo que recibió terapia hipolipemiente intensiva (nivel de LDLc alcanzado < 55 mg/dl) respecto del grupo tratado con un esquema menos intenso (*odds ratio*: 1.05; intervalo de confianza del 95%: 0.85 a 1.31).²⁵

En pacientes menores de 18 años, la detección de niveles de LDLc < 50 mg/dl no debe asumirse únicamente como saludable o conveniente; para los pediatras, los médicos de familia o generalistas a cargo de la atención primaria, es importante destacar que es necesario realizar una evaluación general adecuada y de hábitos de alimentación, examinar uñas y faneras, descartar hígado graso, solicitar controles neurológicos y visuales y la determinación de los niveles de vitaminas liposolubles (A, D, E y K). En caso de tratarse de una causa secundaria, permitirá corregirla y, frente a una hipocolesterolemia de causa primaria, el profesional puede contribuir a prevenir complicaciones al instaurar un tratamiento precoz con suplementación de vitamina E. Si se trata de niños pequeños, esto puede retrasar la aparición de trastornos neurológicos, entre ellos, la ptosis palpebral o la oftalmoplejia. Además, en investigaciones se ha observado que la suplementación con vitamina A puede contribuir a prevenir las úlceras corneales.^{8,26}

Entre las limitaciones de este trabajo se menciona el número de pacientes analizados; no obstante, como se trata de una enfermedad muy poco frecuente, el número final no resulta despreciable y puede contribuir al enfoque diagnóstico de este trastorno lipídico. Entre las fortalezas, destacamos que se trató de una evaluación de dos décadas de trabajo, realizada en forma retrospectiva, que permitió realizar un análisis crítico e identificar variables o factores que no fueron evaluados, pero que podrían contribuir a aportar mayor información para el adecuado seguimiento de los pacientes con hipocolesterolemia, mejorar nuestros registros vinculados con los trastornos del metabolismo lipídico y la rutina asistencial.

CONSIDERACIONES FINALES

Del análisis retrospectivo y crítico de las historias clínicas de los pacientes controlados por nuestro grupo de trabajo en las últimas dos décadas, concluimos que todos los pacientes fueron asintomáticos, en tanto que 3 de ellos recibían una dieta vegetariana. A pesar de que en ningún caso se realizó el estudio genético, inferimos por el registro de los antecedentes y los datos del examen físico consignados en las historias clínicas que ninguno de ellos presentaba abetalipoproteinemia. No obstante, en el futuro, en nuevas evaluaciones prospectivas debemos considerar la determinación de todas las vitaminas liposolubles, ya que la vitamina D fue la única que evaluamos y, además, es necesario acentuar los esfuerzos para solicitar que ambos padres concreten la realización de un perfil lipídico y perfeccionar la recolección de antecedentes y los hábitos de consumo para conseguir un registro más completo. Otro punto que debe incluirse en el interrogatorio, porque contribuye al diagnóstico, es la descripción de las características de las heces, e incluir la solicitud de una ecografía hepática para descartar esteatosis.

CONCLUSIONES

La presencia de hipocolesterolemia debe alertar al pediatra y requiere una evaluación completa que permita descartar causas secundarias y aproximar, con la recolección de antecedentes y datos clínicos, las posibles causas principales. Ante la dificultad para realizar estudios genéticos en estos casos, destacamos la importancia de tener en cuenta y evaluar los aspectos más relevantes, que pueden favorecer una intervención precoz que permita evitar o atenuar los daños neurológicos o retinianos por el déficit de las vitaminas en casos graves.

Destacamos que si bien la hipocolesterolemia es un trastorno poco frecuente, la práctica habitual constantemente nos desafía y nos obliga a conocer las características básicas y las manifestaciones habituales y atípicas de este trastorno metabólico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez-Soberón M, Gómez-del Río Z, Rodríguez-González L, Gómez-Llata M, Martínez-Pérez M y Quintela-Obregón E. Gemelas con niveles de colesterol muy bajos. *Med Gen Fam* 8(3):134-135, 2019.
2. Fernández M, Hernández Moreno A, González Ruiz de León E, Rodríguez Sánchez A, Rodríguez Arnao M. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 6(1), 2015.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 372:2387-2397, 2015.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 376:1713-1722, 2017.
5. Rijks LG. Friedewald formula. *Clin Chem* 41:761, 1995.
6. Colombo ML, An update on vitamin E, tocopherol and tocotrienol perspectives. *Molecules* 15:2103-2113, 2010.
7. Arrobas Velilla T, García Martín M, Rivera de la Rosa C, Orive de Diego I, Cruz Mengibar C, Fabiani Romero F. ¿Diagnóstico de hipobetalipoproteinemia en un niño de 8 años? *Acta Bioquím Clín Latinoam* 47(4):639-644, 2013.
8. Burnett J, Hooper A, Hegele R. Abetalipoproteinemia. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (editors). *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 2018.
9. Murray R, Bender D, Botham K, Kenneley P, Rodwell V, Weil P, et al. *Bioquímica de Harper*. 29a edición. México DF: Manual Moderno; 2010.
10. Lozada Martínez I, Bolaño Romero M, Díaz González A y Suárez Causado, A. Consideraciones clínicas de la abetalipoproteinemia: revisión de la literatura. *Archivos de Medicina* 20(2):461-473, 2020.
11. Gassó de Campos M, Espín Jaime B, Gómez Arias J, Rodríguez García R, Camacho Reina MV, Gámez Contreras F, et al. Hipobetalipoproteinemia familiar. *An Pediatr* 58:608-611, 2003.
12. Burnett JR, Bell DA, Hooper AJ, Hegele RA. Clinical utility gene card for: familial hypobetalipoproteinemia (APOB). *Eur J Hum Genet*, 2012.
13. Yue P, Yuan B, Gerhard DS, Neuman RJ, Isley WL, Harris WS, et al. Novel mutations of APOB cause ApoB truncations undetectable in plasma and familial hypobetalipoproteinemia. *Hum Mutat* 20:110-116, 2002.
14. Lambert C, Sjouke B, Choque B. The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 53(12):2515-2524, 2012.
15. Peterson AS, Fong LG & Young SG. PCSK9 function and physiology. *Journal of Lipid Research* 49(6):1152-1156, 2008.
16. Elikir G, Araujo M. Dislipidemias en niños y adolescentes. En: Villariño J, Lorenzatti A. *Lipidología: presente y futuro. Del metabolismo y la biología vascular, a la práctica clínica*. Buenos Aires: Ediciones Médicas del Sur; 2013. Pp. 192-224.
17. Hooper AJ, Burnett JR. Uptodate on primary hypobetalipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep* 16:423, 2014.
18. Ueda M, Burke F, Maeda M, McIntyre A, Hegele R, Malloy M, et al. Importance of nutritional intervention for infants with abetalipoproteinemia. *J Clin Lipidol* 13(3):e44, 2019.
19. Wang X, Dong Y, Qi X, et al. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 44:1833-1839, 2013.
20. Mahley RW, Bersot TP. Farmacoterapia para hipercolesterolemia y dislipidemia. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores. *Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007. p. 945.
21. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 20:904-910, 1989.
22. Meadows A, Abbott C, Lier K. Low cholesterol and noncardiovascular mortality. *Military Med* 165(6):466-469, 2000.

23. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, et al. Long term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol* 2:547-555, 2017.

24. La Rosa JC, Grundy SM, Kastelein JJP, et al. Safety and efficacy of atorvastatin-induced very low-density lipo protein cholesterol levels in patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] study). *Am J Cardiol* 100:747-752, 2007.

25. Masson W, Lobo M, Siniawski D, Masson G, Lavallo-Cobo A y Molinero G. LDL-C levels below 55 mg/dl and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 30(4):105655, 2021.

26. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two cases and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 3:19, 2008.

Alteraciones lipídicas y estratificación del riesgo cardiometabólico en niños con obesidad menores de 10 años

Lipid alterations and cardiometabolic risk stratification in obese children under 10 years of age

Dra. Silvana Cuartas¹ y Dra. María E. Pérez Torre²

¹ Médica pediatra. Experta en Lípidos (SAL). Directora Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

² Médica pediatra. Experta en Lípidos (SAL). Coordinadora Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Introducción: La obesidad temprana es un trastorno frecuente en la infancia y se asocia ampliamente con alteraciones del metabolismo lipídico.

Objetivos: Evaluar las alteraciones lipídicas más prevalentes y compararlas con un grupo control. Cuantificar los factores de riesgo cardiometabólico asociados y elaborar un puntaje pronóstico.

Material y métodos: Estudio transversal en 184 niños (4 a 9 años) divididos según el índice de masa corporal (IMC) > 97 y < 85. Se realizó un análisis comparativo del perfil lipídico y los índices de riesgo aterogénico. Se elaboró un puntaje que consideró 5 parámetros básicos y 3 anexos para identificar a los pacientes con mayor riesgo metabólico.

Resultados: El 42.4% de los niños con obesidad presentó elevación del colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no HDLc) y 33.7%, aumento del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). La hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia registraron la misma prevalencia (32.6% para ambos). Se observó significación estadística ($p < 0.05$) de las dislipidemias en los niños con obesidad frente al grupo control. El puntaje propuesto mostró que el 19.6% presentó riesgo metabólico elevado y 8.7%, moderado (28.3%). Con los datos obtenidos inferimos que un número importante de niños con obesidad temprana presentó aumento de las lipoproteínas con apolipoproteína B (Apo B) y del índice triglicéridos (TG)/colesterol HDL (HDLc), que se correlaciona con la resistencia a la insulina. Conclusiones: Los trastornos lipídicos más observados fueron la elevación del no HDLc, el LDLc y el índice TG/HDLc, indicadores de riesgo aterogénico y metabólico. El puntaje utilizado permitió estratificar a los pacientes de mayor riesgo y realizar intervenciones tempranas. El análisis del perfil lipídico proporciona un valioso recurso para dirigir las estrategias de prevención.

PALABRAS CLAVE: obesidad temprana, dislipidemias, estratificación de riesgo

Abstract

Introduction: Early obesity is a frequent disorder in childhood and is widely associated with alterations in lipid metabolism.

Objectives: To evaluate the most prevalent lipid alterations and to compare them with a control group. Quantify the associated cardiometabolic risk factors and develop a prognostic score.

Material and methods: A cross-sectional study of 184 children (4 to 9 years old) divided according to BMI > 97 and < 85. A comparative analysis of the lipid profile and atherogenic risk indices was carried out. A score was prepared considering 5 basic parameters and 3 annexes to identify patients with higher metabolic risk.

Results: 42.4% of obese children presented elevation of non-HDLc and 33.7% elevation of LDLc. Hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia registered the same prevalence (32.6% for both). Statistical significance ($p < 0.05$) of dyslipidemia was observed in obese children vs the control group. The proposed score showed that 19.6% presented high metabolic risk and 8.7% moderate (28.3%). With the data obtained, we can infer that a significant number of children with early obesity presented increased lipoproteins with ApoB and increased TG/HDLc index, which correlates with insulin resistance.

Conclusions: The most observed lipid disorders were the elevation of no HDLc, LDLc and the TG/HDLc index, indicators of atherogenic and metabolic risk. The score used made it possible to stratify the patients at higher risk and carry out early interventions. Lipid profile analysis provides a valuable resource to guide prevention strategies.

KEYWORDS: early obesity, dyslipidaemias, risk stratification

INTRODUCCIÓN

La obesidad es el trastorno metabólico más frecuente en la niñez y la asociación con las alteraciones del metabolismo lipídico está ampliamente demostrada.¹ El proceso aterosclerótico comienza en la infancia y se asocia de forma significativa con la obesidad. Los estudios efectuados en autopsias indican que el origen de la aterosclerosis es comprobable, puesto que las estrías grasas están presentes en etapas tempranas y pueden progresar a placas fibrosas antes de la tercera década de la vida.²

La obesidad en niños menores de 10 años es un problema de salud pública en todo el mundo. La prevalencia de exceso de peso en este grupo etario continúa aumentando³ y se calcula que aproximadamente un 5% corresponde a enfermedades endocrinas o genéticas específicas.⁴ Según datos de 2010 de la Base de Datos Global sobre Crecimiento Infantil y Malnutrición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Argentina presenta el mayor porcentaje de obesidad infantil en niños y niñas menores de 5 años en América Latina, con un 7.3% de prevalencia.⁵

La obesidad infantil se produce por una insuficiencia del sistema autorregulatorio para modular las influencias ambientales y genéticas complejas. Los diversos factores involucrados que causan la obesidad determinan un balance energético positivo a largo plazo, con incremento del índice de masa corporal (IMC), que generalmente se asocia con dislipidemias.

Existe una tendencia a mantener las concentraciones lipídicas patológicas en el tiempo, denominada *tracking* que genera la probabilidad de que se conviertan en adultos con obesidad y dislipidemia, lo que incrementa el riesgo de aterogénesis y enfermedad cardiovascular.⁶ Aunque no existe un criterio único y es debatible la consideración de síndrome metabólico en niños antes de los 10 años, el riesgo cardiometabólico puede estar presente. Una mejor comprensión de estos mecanismos en la vida temprana puede generar estrategias de intervención y prevención más eficaces de la enfermedad posterior.⁷

Los objetivos de este trabajo fueron evaluar en forma transversal las alteraciones lipídicas más prevalentes en pacientes menores de 10 años con obesidad y compararlas con un grupo control de peso adecuado, además de cuantificar los factores asociados de riesgo y elaborar un recurso o puntaje (*score*) pronóstico simple, que pueda utilizarse para estratificar a los pacientes de mayor riesgo y realizar intervenciones tempranas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal y descriptivo en el que se analizaron 184 niños (80 varones, 104 mujeres), entre 4 y 9 años, controlados en un consultorio pediátrico en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires entre enero y diciembre de 2019, seleccionados por técnica aleatoria simple y muestreo 2:1, que se agruparon de la siguiente manera: grupo A (obesidad temprana), IMC > 97 kg/m² y grupo B (peso normal) IMC < 85 kg/m², o sea, dos grupos de 92 pacientes cada uno. Se realizó un análisis comparativo del perfil lipídico y los índices de riesgo aterogénico entre ambos grupos.

Los criterios de exclusión fueron una edad mayor de 10 años o menor de 4 años, tener sobrepeso (IMC entre 85 y 97 kg/m²), bajo peso (IMC < 3 kg/m²) o haber atravesado una cirugía o un proceso infeccioso en los 2 meses anteriores.

Se analizó la prevalencia de alteraciones lipídicas: colesterol total (CT), colesterol asociado con lipoproteínas de alta (HDLc) y de baja densidad (LDLc), triglicéridos (TG), colesterol no asociado con HDL (no HDLc) y lipoproteínas remanentes (LPR), además de los índices de riesgo aterogénico: CT/HDLc, TG/HDLc y LDL/HDL. Se utilizaron los valores de corte propuestos por la *American Academy of Pediatrics*⁸ y se consideraron elevados: CT ≥ 200 mg/dl, HDLc < 40 mg/dl, LDLc ≥ 130 mg/dl, TG ≥ 100 mg/dl, no HDLc ≥ 145 mg/dl y LPR > 30 mg/dl y, para los índices de riesgo aterogénico, CT/HDLc > 4.5 y > 3 para LDLc/HDLc y TG/HDLc. El LDLc se calculó con la fórmula de Friedewald (LDLc = CT - [HDLc - TG/5]).⁹ El no HDLc se cuantificó restando el HDLc al valor del CT, mientras que las LPR se calcularon restando el HDLc y el LDLc al CT. Estos parámetros representan el contenido de colesterol asociado con

Tabla 1. Visualización del puntaje propuesto (con parámetros básicos, anexos y estratificación de riesgo).

| Parámetros básicos | | | Parámetros anexos | |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--|
| Puntaje | 1 | 2 | Puntaje | 1 |
| IMC | > 2 DE (puntaje z + 2) | > 2 DE (puntaje z + 3) | Glucemia en ayunas | ≥ 100 mg/dl |
| TG/HDLc | ≥ 3 | ≥ 3.5 | Acantosis nigricans | (+) |
| TG | ≥ 100 | ≥ 130 | LPR | > 30 mg/dl |
| HDLc | < 40 | < 35 | Estratificación de riesgo | |
| No HDLc | ≥ 123 | ≥ 144 | Valoración | Riesgo metabólico (extremar precauciones) |
| | | | < 5 | Leve |
| | | | 5 a 6 | Moderado |
| | | | > 7 | Grave |

IMC, índice de masa corporal; TG, triglicéridos; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; no HDLc, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad; LPR, lipoproteínas residuales; DE, desviación estándar.

lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc) y de densidad intermedia (IDLc) en estado de ayunas.¹⁰

El IMC se utilizó como indicador de obesidad y se calculó con la fórmula peso/talla en m². Los niños se clasificaron de la siguiente manera: grupo control con peso adecuado (IMC < percentil 85) e IMC > 97 kg/m² ≥ +2 desviaciones estándares (DE) (obesidad) y ≥ +3 DE (obesidad grave).¹¹ Se realizó la medición de la circunferencia de la cintura y la obesidad abdominal se consideró de acuerdo con dos parámetros: índice cintura/talla > 0.5 y percentil > 90 para sexo y edad.¹¹

Para identificar a los pacientes con mayor riesgo metabólico y de acuerdo con el objetivo de este trabajo, se elaboró un puntaje pronóstico simple, considerando cinco parámetros básicos y tres anexos (Tabla 1). Se adjudicaron 1 o 2 puntos a cada parámetro básico o principal, a saber: un punto en caso de presentar IMC > 2 DE percentil 97, índice TG/HDLc > 3, TG ≥ 100 mg/dl, HDLc < 40 mg/dl, no HDLc ≥ 120 mg/dl y 2 puntos para IMC > 3 DE percentil 97, índice TG/HDLc > 3.5, TG ≥ 130 mg/dl, HDLc < 35 mg/dl, no HDLc ≥ 145 mg/dl. Posteriormente, se adicionó un punto ante la presencia de alguno de los parámetros que denominamos anexos: acantosis nigricans, glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl¹² o LPR > 30 mg/dl. Con el puntaje resultante se categorizó el riesgo metabólico como leve (< 5 puntos), moderado (5 o 6) y elevado (> 7) (ver Tabla 1).

La investigación se realizó bajo los principios de la Declaración de Helsinki, se solicitó el consentimiento informado según el formato de la OMS para participar del estudio y se protegió la identidad de los pacientes.

Los resultados fueron expresados como media y DE, y la diferencia entre ambos grupos se realizó con la prueba de la *t*, debido a que todas las variables mostraron una distribución normal. Se utilizó el programa SPSS en su versión 20 y se consideró significativo un valor de *p* < 0.05.

RESULTADOS

La población analizada tuvo una edad promedio de 7.2 años y una mediana de 7 años. Treinta y seis pacientes (39.2%) presentaron obesidad grave, con un IMC > 97 > 3 DE. El 93.4% (n = 86) tuvo una circunferencia de la cintura > percentil 90 y 96.7% (n = 89) registró un índice cintura/talla > 0.5, lo que indicó la presencia de obesidad visceral.

El 42.4% de los niños con obesidad presentó elevación del no HDLc y 33.7%, incremento del LDLc, con valores promedio observados de 260 mg/dl (DE: 23.4) y 237 mg/dl (DE: 25.6). La hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia registraron la misma prevalencia, del 32.6% para ambos trastornos, con valores promedio de 226 mg/dl (DE: 24.6) y 173 mg/dl (DE: 23.3), mientras que los rangos fueron de 203 a 305 mg/dl

Tabla 2. Alteraciones lipídicas comparativas en cada grupo.

| | Percentil > 95, pacientes obesos | | | | Percentil < 85, grupo control | | | |
|-----------|----------------------------------|---------|------|----------|-------------------------------|---------|------|---------|
| | % | X mg/dl | DE | IC 95% | % | X mg/dl | DE | IC 95% |
| No HDLc | 42.4 | 260 | 23.4 | 255-265 | 19.6 | 157 | 10.7 | 155-159 |
| LDLc | 33.7 | 237 | 25.6 | 232-242 | 13.4 | 140 | 8.2 | 138-142 |
| CT | 32.6 | 226 | 24.6 | 216 -235 | 16.3 | 215 | 12.9 | 212-217 |
| TG | 32.6 | 173 | 23.3 | 167-178 | 22.8 | 131 | 29.3 | 125-137 |
| HDLc | 23.9 | 35 | 3.4 | 34-35 | 13 | 35.5 | 5.2 | 34-36 |
| LPR | 16.3 | 40.4 | 15.5 | 37-44 | 5.4 | 37 | 10.3 | 35-39 |
| CT/HDLc | 26.1 | 5.10 | 0.68 | 4.9-5.2 | 4.7 | 1.5 | 0.1 | 5.4-5.6 |
| TG/HDLc | 28.3 | 2.7 | 0.6 | 4.7-5.7 | 5.4 | 3.5 | 0.4 | 4.7-6.2 |
| LDLc/HDLc | 28.3 | 3.52 | 0.55 | 3.4-3.6 | 7.6 | 3.3 | 0.3 | 3.2-3.4 |

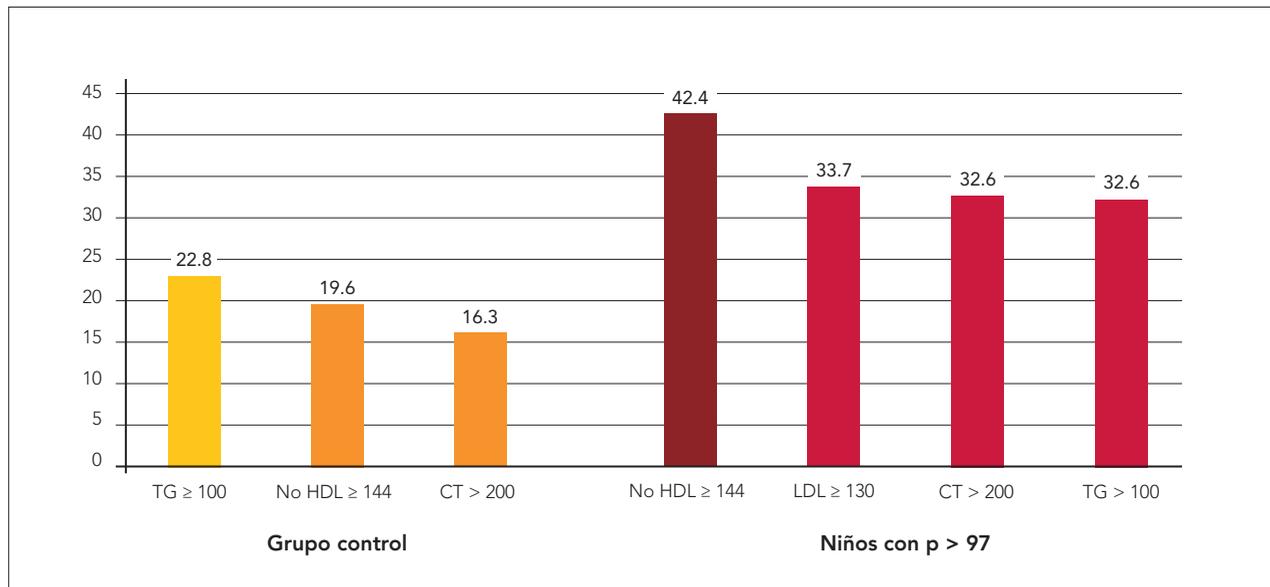
No HDLc, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos; CT, colesterol total; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; LPR, lipoproteínas residuales; X, promedio en mg/dl; DE, desviación estándar; IC, intervalo de confianza.

y 101 a 680 mg/dl, respectivamente (Tabla 2). En el grupo control, la prevalencia de cada variable fue menor y las alteraciones lipídicas más observadas fueron hipertrigliceridemia (22.8%, DE: 29.3) y elevación del no HDLc (19.6%, DE: 10.7). Se observó una diferencia marcada, estadísticamente significativa ($p < 0.05$), de dislipidemias en los niños con obesidad con relación al grupo control (Figura 1).

El descenso de los niveles de HDLc se observó en el 23.9% (DE: 3.4) de los niños con obesidad,

con un promedio de 35 mg/dl y un rango de 26 a 39 mg/dl, mientras que en el grupo control fue de 13% (promedio: 35.6 mg/dl; rango: 32 a 39 mg/dl). El índice TG/HDLc fue el más prevalente en los pacientes con obesidad (28.3%, DE: 2.7), mientras que en el grupo control la mayor prevalencia correspondió al índice de Castelli o CT/HDLc (4.7%, DE: 1.5). Se constató la presencia de acantosis *nigricans* en 5 pacientes (5.4%) y glucemia ≥ 100 mg/dl en 4 pacientes (4.3%), con un valor promedio de 109 mg/dl y un valor máximo de 128 mg/dl, pero ninguna de estas dos alteraciones

Figura 1. Alteraciones lipídicas más prevalentes en el grupo control y en niños con obesidad.



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

se observaron en el grupo control. Se detectó LPR > 30 mg/dl en 15 pacientes con obesidad (16.3%, DE: 15.5), con un valor promedio de 40.4 mg/dl y un valor máximo de 79 mg/dl. En el grupo control, 5 pacientes (5.4%, DE: 10.3) presentaron elevación de las LPR, con un valor promedio de 37 mg/dl y un valor máximo de 53 mg/dl.

Con la aplicación del puntaje propuesto, que considera la sumatoria de todos los parámetros (básicos y anexos), observamos que el 19.6% (n = 18) de los participantes presentó riesgo metabólico elevado (más de 7 factores) y 8.7% (n = 8), riesgo moderado (entre 5 y 6 factores), lo que representó un 28.3% del total (26 niños). En el grupo control, un solo paciente presentó más de 5 factores (riesgo leve) y el 50%, ninguno (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de riesgo según el número de factores.

| Niveles de riesgo | Cuantificadores de factores de riesgo (n = 92) | % |
|-------------------|--|------|
| < 5 (LEVE) | 66 | 71.7 |
| 5 – 6 (MODERADO) | 8 | 8.8 |
| > 7 (GRAVE) | 18 | 19.5 |

DISCUSIÓN

La obesidad en la infancia, y especialmente la adiposidad visceral, se asocia con mayor riesgo cardiovascular y metabólico.¹¹ Un estudio longitudinal de 2018 (Freemark)¹³ concluyó que la obesidad temprana se correlaciona con mayor posibilidad de persistencia de este trastorno en la adolescencia y que puede asociarse con intolerancia a la glucosa, menarca precoz y síndrome metabólico. Se observó que el 90% de los niños con de 2 a 5 años con obesidad presentaron sobrepeso u obesidad en la adolescencia, con un riesgo 1.4 veces mayor que los niños con peso adecuado.¹³ La consecuencia más importante es la persistencia de la obesidad en la adultez y la aparición de comorbilidades, como esteatosis hepática, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2.¹⁴ Se estima que el 60%

de estos niños serán adultos con obesidad y es probable que la persistencia de los factores de riesgo cardiometabólico a lo largo de la infancia sea más relevante que la obesidad en sí misma, de ahí la importancia de la identificación de estos factores.^{15,16}

La dislipidemia característica de la obesidad es una comorbilidad metabólica ligada a las enfermedades cardiovasculares. El patrón fenotípico es la hipertrigliceridemia en ayunas, la disminución del HDLc, la hiperlipidemia no HDLc posprandial y el aumento de LDL pequeñas y densas, que se denomina perfil de riesgo aterogénico.^{14,17} Sin embargo, en el grupo de niños con obesidad analizado, la alteración más prevalente fue la elevación del no HDLc con una diferencia altamente significativa con respecto al grupo control (p > 0.05), que de manera indirecta se correlacionó con un descenso del HDLc.

La alteración observada en segundo término, respecto del grupo control, fue la elevación del LDLc, que pudo deberse a la presencia de hiperinsulinemia.¹⁷ La resistencia a la acción de la insulina sobre la lipoproteinlipasa en los tejidos periféricos aumenta la síntesis de colesterol y de LPR; por lo tanto, contribuye al aumento de TG y LDLc. En el estudio Copenhague, las LPR han causado mayor riesgo cardiovascular que el LDLc, porque no necesitan ser oxidadas para incorporarse a los macrófagos y producir citoquinas proinflamatorias.¹⁸

En los pacientes con obesidad, el descenso del HDLc se considera un factor de riesgo cardiometabólico.¹⁵ Esta lipoproteína es la encargada del transporte inverso del colesterol, proceso fisiológico mediante el cual el colesterol periférico es transportado al hígado para su eliminación en la bilis y las heces. También puede prevenir la oxidación de otras lipoproteínas cuando actúa como anticoagulante, con propiedades antiinflamatorias, lo que contribuye al efecto antiaterogénico del HDLc.¹⁵ Estas acciones hacen que la disminución del nivel en edades tempranas de la vida cobre importancia como predictor de riesgo a futuro, dado que es inversamente proporcional al riesgo de enfermedad cardiovascular. En los pacientes analizados, observamos el descenso del HDLc en cuarto lugar, con mayor disminución en los niños con obesidad,

respecto del grupo control, con significación estadística. Se detectó con menor prevalencia que el resto de los parámetros, y esto pudo deberse a un corto período de evolución de la obesidad, dada la edad.

Al igual que otros autores, también hallamos un incremento de los valores de LDLc y TG en comparación con los niños sin obesidad, lo que coincide con las observaciones de Ayer y col.,¹⁹ mientras que Müller y col.²⁰ informaron el descenso del HDLc, pero sin cambios significativos en los valores de TG.

En 2010, Sabino y col. comunicaron una prevalencia de hipertrigliceridemia de 29.7%, con niveles bajos de HDLc en niños con obesidad, respecto de aquellos con peso normal. Así, concluyeron que las complicaciones metabólicas y cardiovasculares de la obesidad pueden ser evidentes desde temprana edad.²¹ Otros autores también señalaron niveles significativamente altos de colesterol y TG en pacientes con obesidad con respecto a los controles con peso adecuado,²² mientras que Juanola y col. destacaron que la aparición de dislipidemia durante la infancia incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta.²³

En 2013, Chiapenello y col.¹ analizaron a 75 niños con obesidad, con una edad promedio de 10 años (rango de 2 a 14) e informaron una prevalencia de 12.3% con glucemia elevada > 100 mg/dl y 35.5% con valores bajos de HDLc. Estos datos son superiores a los observados en los pacientes analizados en este trabajo, donde la prevalencia registrada fue del 4.3% y 23.9%, respectivamente, pero consideramos que estas diferencias probablemente se deban al mayor rango etario utilizado, que incluye los primeros años de la pubertad. Si bien se revisaron artículos originales de los últimos 15 años, no se encontraron estudios de observación que hayan analizado puntualmente las dislipidemias en niños menores de 10 años; la gran mayoría de los estudios considera rangos etarios superiores e incluyen a pacientes adolescentes, que han iniciado su proceso puberal.

El índice de TG/HDLc se vincula con resistencia a la insulina y riesgo metabólico e indica la presencia de LDL pequeñas y densas.²⁴ Entre los pacientes con

obesidad analizados, la elevación de este parámetro fue considerable, dado que prácticamente se observó en un tercio de los casos.

La masa grasa y la masa magra son compartimentos que cambian durante el crecimiento, en el que se describen tres etapas críticas: la vida fetal, el período de adiposidad de rebote (alrededor de los 6 años) y un nuevo incremento en la adolescencia.¹⁶ En 2012, Barreto Quintana y col. detectaron que el incremento del IMC aumenta con la edad, entre los 5 y 6 años, cuando se produce la adiposidad de rebote (período crítico del desarrollo), y concluyen que la presencia de obesidad, antes de dicha etapa, se correlaciona con complicaciones metabólicas en períodos posteriores de la vida.^{2,25}

Los mecanismos implicados en la génesis de la resistencia a la insulina resultan de una combinación de determinantes genéticos con factores nutricionales y ambientales²⁶ e incluyen el cúmulo de lípidos en las células musculares a nivel periférico y el incremento de la grasa visceral intraabdominal.¹⁷ Estos tejidos se caracterizan por una alta actividad lipolítica, incremento de la producción de ácidos grasos libres, disminución de la depuración de la glucosa e incremento de la resistencia a la insulina que ocasiona hiperinsulinemia. La resistencia a la insulina es uno de los factores de riesgo cardiometabólico e interviene en la fisiopatología de los trastornos lipídicos. También, puede estar presente mucho antes de que aparezcan otras alteraciones metabólicas, como la glucemia alta en ayunas, la intolerancia a la glucosa o ambas.^{14,15}

La circunferencia de la cintura se correlaciona con la presencia de grasa visceral y resulta un indicador sencillo y más eficiente que el IMC para identificar el riesgo metabólico en niños de edad escolar.²⁷ Este parámetro es uno de los principales factores de riesgo para la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en la adolescencia.²⁸ Hace unos años se ha comenzado a utilizar, además, el índice cintura/talla, que se correlaciona con hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia y se ha propuesto como un predictor del daño cardiovascular, con una prevalencia de 96.7% observada en este estudio.²⁷

El síndrome metabólico se definió siguiendo los criterios del NCEP-ATP III, con las adaptaciones

propuestas inicialmente por Cook y col.²⁹ para niños y adolescentes y, un año más tarde, por de Ferranti³⁰ (ver Tabla 4). Se considera que la presencia de tres o más de los criterios permiten realizar el diagnóstico; sin embargo, en pediatría no existe unanimidad para determinar el síndrome metabólico.

Tabla 4. Síndrome metabólico en niños y adolescentes según criterios de Cook y de de Ferranti.

| | Cook (2003) | de Ferranti (2004) |
|--------------------|------------------|--------------------|
| Obesidad abdominal | $p \geq 90$ | $p \geq 75$ |
| Triglicéridos | ≥ 110 mg/dl | ≥ 100 mg/dl |
| HDLc | ≥ 40 mg/dl | ≤ 45 mg/dl |
| PA | $p \geq 90^*$ | $p \geq 90^*$ |

* Según edad y peso
TG, triglicéridos; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; PA, presión arterial.

Actualmente, existen resultados contrapuestos, pero debido a los diferentes puntos de corte para cada una de las variables, sumado a la discrepancia de criterios, se dificulta la posibilidad de comparar estudios, poblaciones o ambos. Se necesita una definición internacional para evaluar las consecuencias clínicas y, hasta que esto no ocurra, no se habla de esta enfermedad en pacientes menores de 10 años.^{25,26}

Dado que no hay acuerdo para efectuar el diagnóstico de síndrome metabólico en la primera década de la vida, decidimos evaluar la presencia de factores de riesgo metabólico mediante el análisis del perfil lipídico sumado a la aplicación del puntaje propuesto. Con los datos obtenidos, inferimos que aunque no se haya iniciado el período puberal con elevación de las hormonas contrarreguladoras, un número importante de niños con obesidad temprana presentó aumento de las lipoproteínas con apolipoproteína B (ApoB) y aumento del índice TG/HDLc, que indica la presencia de LDL pequeñas y densas (aterogénicas) y se correlaciona con resistencia a la insulina, con una diferencia estadísticamente significativa respecto del grupo control. Además, en un número pequeño de pacientes se detectó acantosis *nigricans* y glucemia en ayunas > 100 mg/dl.

La necesidad de contar con una herramienta que permita al pediatra identificar a los pacientes con mayor riesgo metabólico nos movilizó a proponer la aplicación de este puntaje pronóstico simple, para utilizarse en la atención primaria, como una forma de estratificación. De modo tal que tanto los pacientes con riesgo metabólico grave (más de 7 factores) y riesgo moderado (entre 5 y 6 factores) reciban un seguimiento estrecho, personalizado e interdisciplinario, que incluya al pediatra, al experto en lípidos y al nutricionista.

La primera década de la vida representa una ventana de oportunidades y los resultados reflejan la importancia de realizar intervenciones preventivas, particularmente vinculadas con el aumento del peso y el control del IMC. Resulta fundamental detectar, desde edades tempranas, el sobrepeso y la obesidad, evaluar la presencia de factores de riesgo y tratarlos oportunamente, así como fomentar estilos saludables de vida que reflejen su beneficio en la adultez.

A pesar de las estrategias globales y las acciones para reducir las enfermedades cardiovasculares, la morbimortalidad sigue siendo alta. La aterosclerosis es la causa principal de eventos cardiovasculares; al respecto, uno de los objetivos indiscutidos es controlar los niveles de colesterol en todas las edades. Sin duda, prevenir la obesidad resulta la estrategia más rentable.

Este trabajo muestra las alteraciones metabólicas más prevalentes en niños con obesidad menores de 10 años, pero principalmente pretende alertar a los profesionales que desarrollan su labor asistencial en pediatría para contribuir al mejoramiento de la salud infantil. Tratar la obesidad es llegar tarde, ya que el porcentaje de fracasos y recaídas es muy elevado.

Entre las limitaciones de este trabajo está la propia de un estudio transversal que no establece causalidad, el tamaño modesto de la muestra y el tratarse de un muestreo de conveniencia, en el cual se analiza un sector específico de la Ciudad de Buenos Aires, que permite inferir una tendencia. Entre las fortalezas mencionamos que se trató de un estudio que evaluó la resistencia a la insulina y su repercusión sobre el perfil lipídico, que incluye un análisis comparativo

con un grupo control y la cuantificación de las distintas variables, de lo que surge una herramienta que puede ser utilizada fácilmente en la práctica cotidiana para la estratificación del riesgo.

La determinación de la prevalencia de estos factores de riesgo en niños debe considerarse una prioridad para diseñar estrategias preventivas.¹⁴ También es necesario seguir realizando estudios que promuevan la detección oportuna de las alteraciones metabólicas desde las edades tempranas de vida.

CONCLUSIONES

Los trastornos lipídicos más observados fueron la elevación del no HDLc, el LDLc y el índice TG/HDLc, que son indicadores de riesgo aterogénico y metabólico.

La presencia de estas alteraciones antes de los 10 años debe alertar al pediatra y obliga a intervenir, iniciar un seguimiento estricto y concientizar, tanto a los niños como a sus padres, sobre los riesgos a futuro.

El análisis del perfil lipídico en pediatría permite identificar a los pacientes de mayor riesgo y proporciona un recurso valioso para dirigir las estrategias de prevención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chiarpenello J, Guardia M, Pena C, Baella A, Riccobene A, Fernández L y col. Complicaciones endocrinometabólicas de la obesidad en niños y adolescentes. *Rev. Méd. Rosario* 79:112-117, 2013.
2. Barreto-Quintana H, Ferrer-Arocha M, Fernández-Britto Rodríguez J, Sierra-Ariza I. Señales aterogénicas tempranas en niños entre 3 y 5 años de un círculo infantil de La Habana. *Rev Fac Med* 62:187-191, 2014.
3. Caballero B. Prevención de la obesidad en edad temprana. *Arch Argent Pediatr* 110(6):497-502, 2012.
4. Puente Perpiñán M, Ricardo Falcón T, Fernández Díaz R. Factores de riesgo relacionados con la obesidad en niñas y niños menores de 5 años. *MEDISAN* 17(7):1065-1071, 2013.
5. FAO/OPS. América Latina y el Caribe: Panorama de la seguridad alimentaria y nutricional. Sistemas alimentarios sostenibles para poner fin al hambre y la malnutrición. Santiago; 2017. Disponible en <http://www.fao.org/3/ai6747s.pdf>
6. III Consenso Nacional para el Manejo del Paciente con Dislipidemia. Manejo integral de las dislipidemias en niños, niñas y adolescentes. *Avances Cardiol* 34(1):90-98, 2014.
7. Ávila-Curiel A, Galindo-Gómez C, Juárez-Martínez L, Osorio-Victoria M. Síndrome metabólico en niños de 6 a 12 años con obesidad, en escuelas públicas de siete municipios del Estado de México. *Salud Pública Méx* 60(4):395-403, 2018.
8. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition Cholesterol in Childhood. *Pediatrics* 101(1):141-147, 1998.
9. 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* 18(6):499-502, 2018.
10. Wikinski R, Schreier L, Berg G, Brites F, López G y González A. Lipoproteínas de baja densidad y remanentes: diferentes mecanismos de oxidación y aterogénesis. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 44(4):643-664, 2010.
11. Sociedad Argentina de Pediatría. Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. Guías de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad. *Arch Argent Pediatr* 109(3):256-266, 2011.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care* 35:11-63, 2012.
13. Freemark M. Determinants of risk for childhood obesity. *N Engl J Med* 379:1371-1372, 2018.
14. Manzur M, Rodríguez S, Yáñez S, Ortuño M, García S, Fernández N y col. Síndrome metabólico, factores de riesgo en niños y adolescentes con sobrepeso. *Gac Med Bol* 39(2):94-98, 2016.
15. Pérez Clemente L, Herrera Valdés R, Villacís Ponce D, de León M, Fernández Maderos

- I. Obesidad pediátrica y factores de riesgo cardiometabólicos asociados. *Rev Cubana Pediatr* 86(3):273-288, 2014.
16. Sánchez Belkis V, García K, González Hermida A, Saura Naranjo CE. Sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 12 años. *Rev. Finlay* 7(1):47-53, 2017.
17. Gómez-Díaz RA y Wachter-Rodarte NH. Obesidad infantil y dislipidemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 52(Supl 1):102-108, 2014.
18. Jepsen A-MK, Langsted A, Varbo A, Bang LE, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Increased remnant cholesterol explains part of residual risk of all-cause mortality in 5414 patients with ischemic heart disease. *Clin Chem* 62(4):593-604, 2016.
19. Ayer J, Steinbeck K. Placing the cardiovascular risk of childhood obesity in perspective. *International Journal of Obesity* 34:4-5, 2010.
20. Müller MJ. How are we going to turn the obesity prevention experience? *Obes Rev* 11:101-104, 2010.
21. Savino A, Pelliccia P, Chiarelli F, Mohn A. Obesity-related renal injury in childhood. *Horm Res Paediatr* 73:303-311, 2010.
22. Pedrosa C, Oliveira B, Albuquerque I, Simões-Pereira C, Vaz-de-Almeida M, Correia F. Metabolic syndrome, adipokines and ghrelin in overweight and obese schoolchildren: results of a 1-year lifestyle intervention programme. *Eur J Pediatr* 170: 483-492, 2011.
23. Juonala M, Magnussen C, Berenson G, Venn A, Burns T, Sabin M, Srinivasan S. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 365:1876-1885, 2011.
24. Soutelo J, Graffigna M, Honfi M, Migliano M, Aranguren M, Proietti A, et al. Índice triglicéridos/HDL-colesterol: en una población de adolescentes sin factores de riesgo cardiovascular. *ALAN* 62(2):167-171, 2012.
25. Pérez Torre M, Cuartas S. Diabetes tipo 2 y síndrome metabólico, utilidad del índice triglicéridos/HDL colesterol en pediatría. *Rev Cubana Pediatr* 88(3), 2016.
26. Alpízar Caballero LB. El síndrome metabólico en niños y adolescentes. *Rev Cubana Med Milit* 42(4), 2013.
27. Valle-Leala J, Abundis-Castrob L, Hernández-Escareño J, Flores-Rubio S. Índice cintura-estatura como indicador de riesgo metabólico en niños. *Rev Chil Pediatr* 87(3):180-185, 2016.
28. Rosenbaum M, Fennoy I, Accacha S, Altshuler L, Carey D, et al. The ROAD Project Study Group. Ethnic differences in clinical and biochemical type 2 diabetes mellitus risk factors in children. *Obesity (Silver Spring)* 21(10):2081-2090, 2013.
29. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz W. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157:821-827, 2003.
30. de Ferranti S, Gauvreau K, Ludwig D, Neufeld E, Newburger J, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. *Circulation* 110:2494-2497, 2004.

¿Réquiem para los fibratos?

Requiem for fibrates?

Dr. Gerardo Elikir¹

¹Docente de la Universidad Austral, miembro titular de la Sociedad Argentina de Lípidos, médico de Swiss Medical Medicina Privada; Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La presente actualización bibliográfica es un resumen del documento: 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia (Virani SS y col., 2021). Se trata de un documento de consenso orientado al manejo del riesgo cardiovascular de los pacientes con hipertrigliceridemia persistente, definida como la permanencia de niveles de triglicéridos (TG) en ayunas ≥ 150 mg/dl a pesar de 4 a 12 semanas de modificaciones terapéuticas del estilo de vida y estatinas –cuando están indicadas–, en las máximas dosis toleradas, luego de haber sido descartadas las causas secundarias de hipertrigliceridemia. En caso de que los TG hayan sido medidos sin ayuno, se considera hipertrigliceridemia a partir de 175 mg/dl.

Se identifican cuatro grupos de pacientes: 1) enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica, 2) diabetes mellitus con factores de riesgo agregados, 3) prevención primaria de alto riesgo, e 4) hipertrigliceridemia grave (TG ≥ 500 mg/dl, y especialmente ≥ 1000 mg/día).

PASOS INICIALES

- Aconsejar modificaciones del estilo de vida (descenso de peso, dieta [reducir grasas y carbohidratos simples, abstención de alcohol, incluir ácidos grasos omega-3 dietarios] y ejercicio). El grado de restricción varía con el nivel de TG.

- Excluir causas secundarias de hipertrigliceridemia, principalmente diabetes y consumo exagerado de bebidas alcohólicas.
- Procurar control glucémico, en caso de diabetes.
- Evitar fármacos que aumenten los TG.

TRIGLICÉRIDOS EN AYUNAS ≥ 150 mg/dl Y < 500 mg/dl

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica

- Iniciar o intensificar estatinas. Si con las dosis máximas toleradas de estatinas no se alcanza la meta de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), agregar ezetimibe. Para aquellos pacientes en riesgo muy alto que persisten con LDLc ≥ 70 mg/dl, el agregado de inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9) es razonable. Para aquellos que alcanzan un nivel de LDLc < 70 mg/dl y persisten con hipertrigliceridemia, agregar icosapento de etilo (ácido eicosapentaenoico [EPA] purificado, no disponible en Argentina).

Diabetes

- ≥ 40 años: estatinas en dosis máximas toleradas.
- Riesgo alto: agregar ezetimibe para alcanzar una reducción del LDLc $\geq 50\%$.

Correspondencia:
Dr. Gerardo Elikir. e-mail: gelikir@gmail.com

- ≥ 50 años y factores de riesgo: agregar icosapento de etilo, si persisten elevados los TG.

Sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica ni diabetes

- Riesgo bajo, optimizar dieta y estilo de vida y reevaluar.
- Riesgo intermedio, se podría iniciar estatinas.
- Riesgo elevado: iniciar o intensificar estatinas hasta la máxima dosis tolerada.

TRIGLICÉRIDOS 500 A 999 mg/dl

- 20-39 años o 40-75 años de bajo riesgo cardiovascular: dieta baja (20%-25%) o muy baja (10%-15%) en grasas, reducir carbohidratos simples ($< 5\%$) y considerar ácidos grasos omega-3 de prescripción (icosapento de etilo o ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3) para reducir los TG, y fibratos si es necesario prevenir pancreatitis.
- 40-75 años con riesgo cardiovascular intermedio: iniciar estatinas moderadas.
- Enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica o diabetes: iniciar o maximizar estatinas y optimizar la adhesión. Si los TG persisten entre 500 y 999 mg/dl, dieta baja o muy baja en grasas, intensificar estatinas y considerar ácidos grasos omega-3 de prescripción para reducir los TG, y fibratos si es necesario prevenir pancreatitis.

TRIGLICÉRIDOS ≥ 1000 mg/dl

- Dieta muy baja en grasas, sin carbohidratos simples ni alcohol. Cuando los TG bajan de 1000 mg/dl, agregar ácidos grasos omega-3 de prescripción para reducir los TG, y fibratos si es necesario prevenir pancreatitis. Considerar el inicio o la intensificación de estatinas en aquellos pacientes que lo requieran.

COMENTARIOS

La presente es una publicación complementaria de las guías sobre el manejo de la hipercolesterolemia y

el riesgo cardiovascular, que fueron publicadas por la *American Heart Association* (AHA) y el *American College of Cardiology* (ACC) en 2018, junto a otras sociedades científicas.

Se señalan dos estrategias fundamentales para la prevención cardiovascular: 1) terapias dirigidas al riesgo del LDLc, y 2) terapias dirigidas al riesgo de los TG. La decisión de iniciar una, otra o ambas depende del nivel lipídico y del riesgo del paciente.

En los pacientes de alto riesgo, la evidencia favorece la indicación de estatinas en las máximas dosis toleradas, seguidas de ezetimibe e iPCSK9, en los casos adecuados. Si hubiera problemas de acceso a los iPCSK9, la colestiramina sería una alternativa en nuestro país, la cual mejora el control glucémico, aunque puede aumentar los TG.

En los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica que se mantienen con valores de LDLc entre 70 y 99 mg/dl y de TG de 150 a 500 mg/dl, existe una brecha en la evidencia respecto de las estrategias a seguir. Aunque falta eficacia comparativa, se prefiere el enfoque basado en el riesgo del LDLc. La decisión debe ser tomada en el contexto de una discusión con el paciente (beneficio/riesgo, costo y preferencias del enfermo). Si se decide reducir el LDLc, una vez alcanzadas las metas, buscar causas secundarias de hipertrigliceridemia y baja adhesión al tratamiento; en ausencia de estos factores, es razonable considerar el agregado de icosapento de etilo. Sin embargo, una nota de precaución es necesaria debido al aumento de la incidencia de fibrilación auricular que se observó en los ensayos clínicos que utilizaron dosis altas de ácidos grasos omega-3.

En pacientes de riesgo intermedio, la hipertrigliceridemia maximiza el riesgo y favorece el inicio o la intensificación de estatinas. Aunque no sean primariamente fármacos para reducir los TG, a mayor reducción del colesterol, mayor descenso de los TG.

Si el riesgo es bajo, existe escasa evidencia para indicar fármacos para reducir el riesgo cardiovascular y no hay datos suficientes sobre los suplementos dietarios con ácidos grasos omega-3 para la prevención cardiovascular, aunque se pueden indicar alimentos

con alto contenido de ácidos grasos omega-3 (salmón, caballa, trucha) para ayudar a reducir los TG.

Cuando la decisión de iniciar estatinas es incierta, hacer una evaluación más exhaustiva del riesgo mediante determinación del puntaje de calcio coronario. Con un puntaje Agatston cero y ausencia de otros factores (tabaquismo, antecedentes familiares), se puede diferir el inicio de estatinas.

En los pacientes con hipertrigliceridemia grave (TG \geq 500 mg/dl), las elevaciones de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), junto con mayor prevalencia de factores metabólicos de riesgo (diabetes, obesidad), aumentan el riesgo cardiovascular y pueden indicarse estatinas, aunque si es bajo (pacientes jóvenes, sin factores agregados), existe escasa evidencia para indicar fármacos y es crucial la dieta. En pacientes con insulinopenia, se debe tratar primero la hiperglucemia, y los fibratos quedarían indicados solamente para reducir el riesgo de pancreatitis, aunque si los TG son \geq 1000 mg/dl, los fármacos para reducir este parámetro serán muy poco efectivos.

En comparación, la guías argentina y europea consideran un papel para los fibratos en la reducción del riesgo cardiovascular. Si bien la evidencia no es concluyente, en los pacientes que persisten con TG elevados y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) disminuido, el agregado de fenofibrato podría reducir los eventos cardiovasculares, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, interpretando así de manera diferente los resultados de los mismos estudios (ACCORD, FIELD).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Averna M, Banach M, Bruckert E, Drexel H, Farnier M, Gaita D, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis* 325:99-109, 2021.

Bhatt DL, Steg G, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB; for the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction

with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 380:11-22, 2019.

Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Aimone D, Berg G, Corral P; en nombre del Consejo de Consensos y Normas (CCN) de la Sociedad Argentina de Lípidos. Guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en adultos 2019. Disponible en: www.sociedadargentinelipidos.com [Consultado noviembre de 2021].

Ruscica M, Ferri N, Santos RD, Sirtori CR, Corsini A. Lipid lowering drugs: Present status and future developments. *Curr Atheroscler Rep* 23(5):17, 2021.

Virani SS, Morris PB, Agarwala A, Ballantyne CM, Birtcher KK, Kris-Etherton PM. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia. A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 78(9):960-993, 2021.

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: revistaargentinelipidos@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.