

Revista Argentina de
LÍPIDOS

Volumen 5 - Número 1 | AÑO 2021

Utilización de estatinas en la artritis reumatoidea: análisis según la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos 2019

Dr. Walter Masson, Dr. Emiliano Rossi, Dr. Rodolfo N. Alvarado, Dr. Guillermo Cornejo-Peña, Dr. Juan I. Damonte, Dr. Norberto Fiorini, Dra. Lorena M. Mora-Crespo, Dra. Mayra A. Tobar-Jaramillo, Dra. Marina Scolnik

Perfil lipídico e índices de riesgo aterogénico en padres y abuelos de pacientes pediátricos con hipercolesterolemia

Dra. Silvina Cuartas, Dra. Mariel Pérez Torre, Dra. Marina Galizzi, Dr. Horacio Stinson, Dra. Mabel Graffigna

El colesterol remanente, no el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad, se asocia con mayor incidencia de enfermedad cardiovascular

Dr. Carlos Tapia, Dr. Juan Patricio Nogueira

5

Volumen I
Año 2021

Revista de la Sociedad Argentina de
LÍPIDOS

COMITÉ EDITORIAL

Directores

Cafferata, Alberto
Nogueira, Juan Patricio

Directores adjuntos

Corral, Pablo
Elikir, Gerardo
Masson, Walter

Directores asociados

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

Editores asociados

Berg, Gabriela
Brites, Fernando
Bañares, Virginia

Editores internacionales

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

Revista Argentina de Lípidos

Vol. 5 N° 1, año 2021

Propietario Editor Responsable

Sociedad Argentina de Lípidos

Directores

Cafferata, Alberto
Nogueira, Juan Patricio

Domicilio legal

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

ISSN

2545-837X

Edición: Abril 2021

Ciudad de Córdoba

Editada por

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Arias 2624 (C1429DXT)

Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Tel.: 54 11 4702 1011

www.siic.salud.com

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

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

Índice

COMENTARIO DEL EDITOR	1	Dr. Juan Patricio Nogueira
ARTÍCULO ORIGINAL	3	Utilización de estatinas en la artritis reumatoidea: análisis según la Guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos 2019 <i>Dr. Walter Masson, Dr. Emiliano Rossi, Dr. Rodolfo N. Alvarado, Dr. Guillermo Cornejo-Peña, Dr. Juan I. Damonte, Dr. Norberto Fiorini, Dra. Lorena M. Mora-Crespo, Dra. Mayra A. Tobar-Jaramillo, Dra. Marina Scolnik</i>
ARTÍCULO ORIGINAL	10	Perfil lipídico e índices de riesgo aterogénico en padres y abuelos de pacientes pediátricos con hipercolesterolemia <i>Dra. Silvina Cuartas, Dra. Mariel Pérez Torre, Dra. Marina Galizzi, Dr. Horacio Stinson, Dra. Mabel Graffigna</i>
ACTUALIZACION BIBLIOGRÁFICA	19	El colesterol remanente, no el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad, se asocia con mayor incidencia de enfermedad cardiovascular <i>Dr. Carlos Tapia, Dr. Juan Patricio Nogueira</i>

Estimados Lectores

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

En el primer artículo original se analizó la utilización de estatinas en la artritis reumatoidea, de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos 2019.

Es sabido que la artritis reumatoidea se asocia con elevado riesgo cardiovascular; por ello, se realizó un análisis retrospectivo del uso de estatinas en una población de 420 pacientes (media de edad: 69.7 años; 85.5% de mujeres; 18.1% en prevención secundaria). Los niveles de colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad y el índice de Castelli fueron menores en el grupo que recibió estatinas y, principalmente, fue menor en hombres que en mujeres. Lamentablemente, el porcentaje de pacientes que alcanzó la meta fue muy bajo, situación de la vida real que muestra la brecha existente entre las normas internacionales y la práctica diaria.

El segundo artículo original trata sobre el perfil lipídico y los índices de riesgo terapéutico en pacientes con hijos o nietos con colesterol alto. Este trabajo de cribado en cascada invertida se enfocó en el estudio de 379 familiares: el 86% eran familiares de primer grado y el resto, de segundo grado. El registro general de hipercolesterolemia en los familiares mostró un valor promedio de colesterol de 242 mg/dl. El cribado en cascada invertida resulta una herramienta eficaz que debe ser implementada por los pediatras para facilitar la prevención y el trabajo interdisciplinario.

Por último, presentamos una actualización bibliográfica sobre el impacto que tienen los remanentes de colesterol sobre el riesgo cardiovascular en el estudio PREDIMED. Este trabajo señaló que el nivel de remanentes de colesterol es mayor en pacientes con diabetes y sobrepeso, en tanto que la sola presencia de valores de remanentes > 30 mg/dl se asocia con mayor riesgo cardiovascular, independientemente de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.

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

Dr. Juan Patricio Nogueira
Director

Utilización de estatinas en la artritis reumatoidea: análisis según la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos 2019

Use of statins in rheumatoid arthritis: analysis according to the Clinical Practice Guideline of the Sociedad Argentina de Lípidos 2019

Dr. Walter Masson¹, Dr. Emiliano Rossi¹, Dr. Rodolfo N. Alvarado², Dr. Guillermo Cornejo-Peña¹, Dr. Juan I. Damonte¹, Dr. Norberto Fiorini¹, Dra. Lorena M. Mora-Crespo¹, Dra. Mayra A. Tobar-Jaramillo², Dra. Marina Scolnik²

¹ Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

² Servicio de Reumatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Antecedentes: Los pacientes con artritis reumatoidea (AR) presentan mayor riesgo cardiovascular. Recientemente, la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) publicó una guía para el tratamiento de las dislipidemias que contempla a esta población.

Objetivos: En primer lugar, describir el perfil lipídico en una población con AR; en segundo lugar, analizar qué proporción de pacientes con indicación de estatinas, según la guía SAL, recibía correctamente dicho tratamiento.

Métodos: Se realizó un estudio de diseño transversal. Se analizaron el perfil lipídico, el cumplimiento de las metas lipídicas y las indicaciones para el tratamiento con estatinas según la guía SAL 2019.

Resultados: Se incluyeron 420 pacientes (media de edad: 69.7 años; 85.5% mujeres; 18.1% en prevención secundaria). Los niveles de colesterol total (175.8 [42.8] mg/dl frente a 192.5 [35.8] mg/dl; $p = 0.002$) y HDLc (48.5 [10.4] mg/dl frente a 56.7 [12.8] mg/dl; $p < 0.001$) fueron menores en los hombres en comparación con las mujeres. El índice de Castelli (3.6 frente a 4.1; $p = 0.007$) y la razón triglicéridos/HDLc (2.9 frente a 2.2, $p = 0.02$) fueron menores en el sexo femenino. En general, el uso de estatinas alcanzó el 29.1% (prevención secundaria: 48.7%; prevención primaria: 24.7%). Solo el 19.4% de los pacientes con antecedentes cardiovasculares recibía estatinas de alta intensidad. El 53.7% de los pacientes con diabetes o hipercolesterolemia familiar, con una edad menor de 75 años, recibía estatinas (el 12.2%, la dosis adecuada).

Conclusión: Al aplicar la guía SAL 2019 en esta población con AR, se observó una enorme brecha entre la indicación esperada de estatinas y la observada. El trabajo multidisciplinario podría favorecer el tratamiento de esta población determinada.

PALABRAS CLAVE: artritis reumatoidea, guía de práctica clínica, dislipidemia, estatinas

Abstract

Background: Patients with rheumatoid arthritis (RA) show a higher cardiovascular risk. Recently, the Argentine Society of Lipids (SAL) published a guide for the management of dyslipidemias, which includes management in this population.

Objectives: (1) Describe the lipid profile in a population with RA; (2) analyze what proportion of patients with an indication for statins according to the SAL guidelines, received this treatment correctly.

Methods: A cross-sectional study was performed. The lipid profile and the fulfillment of lipid goals were analyzed. Indications for statin treatment were analyzed according to the 2019 SAL guideline.

Results: In total, 420 patients were included (mean age 69.7 years, 85.5% women, 18.1% in secondary prevention). Total cholesterol levels (175.8 [42.8] mg/dl vs. 192.5 [35.8] mg/dl, $p = 0.002$) and HDLc (48.5 [10.4] mg/dl vs. 56.7 [12.8] mg/dl, $p < 0.001$) were lower in men compared to women. Castelli index (3.6 vs. 4.1, $p = 0.007$) and the triglycerides/HDLc ratio (2.9 vs 2.2, $p = 0.02$) were lower in females. Globally, statin use was 29.1% (secondary prevention: 48.7%; primary prevention: 24.7%). Only 19.4% of patients with a cardiovascular history received high-intensity statins. In total, 53.7% of patients with diabetes or familial hypercholesterolemia younger than 75 years of age received statins (12.2% adequate dose).

Conclusion: Applying the 2019 SAL guideline in this population with RA, a huge gap was observed between the expected statin indication and the observed one. Multidisciplinary work could favor the management of this particular population.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, clinical practice guide, dyslipidemia, statins

Recibido en marzo de 2021 – Aceptado en abril de 2021
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

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

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta aproximadamente del 0.5% al 1.0% de la población.¹ En múltiples investigaciones se ha informado que los pacientes con AR presentan morbimortalidad cardiovascular en exceso.^{2,3}

Los mecanismos fisiopatológicos que explican el aumento del riesgo cardiovascular serían multifactoriales.^{4,5} El proceso inflamatorio mediado por citoquinas, la acción de los autoanticuerpos (anticuerpos antiproteínas citrulinadas y factor reumatoideo) y la mayor prevalencia de factores cardiovasculares tradicionales de riesgo, parecen contribuir significativamente en la aparición de enfermedad cardiovascular en esta población. Con respecto a este último punto, la dislipidemia adquiere ciertas características especiales en esta población, en parte por la influencia del proceso inflamatorio y, en parte, por el efecto del tratamiento antirreumático.⁶

Sin embargo, a pesar de que es sabido que los pacientes con AR tienen mayor riesgo cardiovascular, la estratificación del riesgo en este grupo constituye un verdadero desafío.⁷ Las escalas tradicionales de riesgo utilizadas para estimar el riesgo cardiovascular tienen grandes limitaciones y suelen subestimarlos cuando se aplican en esta población, debido a que no se crearon específicamente para pacientes con AR y, por lo tanto, no contemplan algunos factores de riesgo no tradicionales, como la inflamación. La menor frecuencia de intervenciones en la prevención cardiovascular, como la administración de estatinas, podría ser el resultado de esta evaluación deficiente.

Recientemente publicada, la guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en adultos 2019, establece claramente qué grupos de pacientes deben recibir estatinas, así como la intensidad del tratamiento.⁸ Entre estos grupos se encuentran los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, como la AR.

Los objetivos del presente estudio fueron, en primer lugar, describir el perfil lipídico en una población

con AR; en segundo, analizar qué proporción de pacientes con indicación de estatinas, según la guía SAL, recibía correctamente este tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de diseño transversal a partir de una base de datos secundaria. Entre el 1 de enero de 2010 y el 30 de diciembre de 2019 se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de AR (criterios ACR/EULAR 2010).⁹ La muestra se obtuvo de 2 hospitales universitarios y una red de 21 centros periféricos asociados y distribuidos en la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes incluidos para obtener información sobre las características de la AR, los factores cardiovasculares de riesgo y el tratamiento recibido en el momento de la última consulta reumatológica registrada.

Se analizaron las variables clínicas y de laboratorio (perfil lipídico con 12 horas de ayuno, que incluyó colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad [HDLc] y triglicéridos). El colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) se calculó a partir de la fórmula de Friedewald. Como marcador de resistencia a la insulina se eligió la relación triglicéridos/HDLc. El número de remanentes se estimó mediante la fórmula colesterol total - LDLc - HDLc. El colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no HDLc) se calculó mediante la fórmula colesterol total - HDLc, y el índice de Castelli se estableció mediante la relación colesterol total/HDLc.

Basados en las recomendaciones dadas por la guía de práctica clínica de la SAL sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en adultos 2019,⁷ se consideró el siguiente algoritmo para seleccionar a los pacientes con indicación de estatinas:

- a) En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, administrar estatinas de alta intensidad.
- b) En pacientes sin enfermedad cardiovascular, pero con diagnóstico de diabetes o hipercolesterolemia familiar (HF) y edad menor de 75 años, administrar estatinas de alta intensidad.
- c) En pacientes sin enfermedad cardiovascular, pero con diagnóstico de diabetes o HF y edad mayor o

igual a 75 años, administrar estatinas de intensidad moderada.

d) En pacientes sin enfermedad cardiovascular, diabetes o HF, pero con un puntaje de riesgo $\geq 20\%$ (pacientes de alto riesgo) y edad mayor de 40 años, administrar estatinas de intensidad moderada. Para el presente trabajo se utilizó el puntaje de riesgo de Framingham.¹⁰

d) En pacientes sin enfermedad cardiovascular, diabetes o HF y un puntaje de riesgo $< 20\%$, pero con una condición de alto riesgo cardiovascular, como alguna enfermedad inflamatoria crónica, administrar estatinas de intensidad moderada.

Para este trabajo no se contempló la presencia de ateromatosis subclínica, ya que no se contó con dicha información en la mayoría de los pacientes.

Se consideraron estatinas de intensidad moderada a los siguientes esquemas diarios: 10 mg de rosuvastatina, 20 mg de atorvastatina, 20 a 40 mg de simvastatina, 2 a 4 mg de pitavastatina y 80 mg de fluvastatina. También, se consideraron esquemas terapéuticos de alta intensidad a los 20 a 40 mg/día de rosuvastatina y a los 40 a 80 mg/día de atorvastatina.

Análisis estadístico

Los datos continuos se compararon entre los grupos mediante la prueba de la *t* cuando la distribución fue normal, o con la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon cuando no lo fue. El análisis de los datos categóricos se realizó mediante la prueba de chi al cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar, mientras que las categóricas se expresaron como porcentajes. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Se utilizaron paquetes de *software* STATA 13.0 para el análisis estadístico.

Consideraciones éticas

El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la institución.

RESULTADOS

En total se incluyeron en el estudio 420 pacientes (media de edad: 69.7 ± 13.8 años; 85.5% mujeres).

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en la población fue del 7.6%; el 51.4% de los pacientes era hipertenso. La prevalencia de tabaquismo activo fue del 6.4%; el 18.1% de la población presentaba antecedentes de enfermedad cardiovascular. El tiempo medio desde el diagnóstico de AR fue de 12.6 ± 7.7 años. Las características basales de la población se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de la población.

Variables continuas, media (DE)		n = 420
Edad, años		69.7 (13.8)
Presión arterial sistólica, mmHg		123.8 (14.8)
Índice de masa corporal, kg/m ²		26.5 (5.5)
Tiempo desde el diagnóstico de AR, años		12.6 (7.7)
CDAI		7.4 (7.1)
SDAI		7.9 (9.9)
DAS28		2.9 (1.2)
HAQ		0.8 (0.6)
Variables categóricas, %		
Mujeres		85.5
Tabaquistas activos		6.4
Hipertensos		51.4
Enfermedad cardiovascular previa		18.1
Diabetes mellitus tipo 2		7.6
Insuficiencia renal crónica		10.0
Obesidad		22.3
Tratamiento		
Corticoides		46.9
DMARD de síntesis		72.6
DMARD biológicos		30.7
Estatinas		29.1
Aspirina		14.0
Terapia antihipertensiva		47.9
Hipoglucemiantes		6.2
Factor reumatoideo positivo		66.6

DE, desviación estándar; AR, artritis reumatoidea; CDAI, índice clínico de actividad de la enfermedad (*clinical disease activity index*); DAS28, puntaje de actividad de la enfermedad (*disease activity score*); DMARD, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (*disease modifying antirheumatic drug*); HAQ, cuestionario de discapacidad (*health assesment questionnaire*); SDAI, índice simplificado de actividad de la enfermedad (*simplified disease activity index*).

En el total de la población, los niveles promedio de colesterol total, HDLc y triglicéridos fueron 190.0 (37.3) mg/dl, 55.6 (12.8) mg/dl y 116.7 (54.0) mg/dl, respetivamente.

Los niveles de colesterol total (175.8 [42.8] mg/dl frente a 192.5 [35.8] mg/dl; $p = 0.002$) y HDLc (48.5 [10.4] mg/dl frente a 56.7 [12.8] mg/dl; $p < 0.001$)

Tabla 2. Perfil lipídico de la población con artritis reumatoidea.

VARIABLES, MEDIA (DE)	POBLACIÓN TOTAL n = 420	POBLACIÓN SIN ESTATINAS n = 298	HOMBRES n = 61	MUJERES n = 359	p*
Colesterol total, mg/dl	190.0 (37.3)	193.0 (34.0)	175.8 (42.8)	192.5 (35.8)	0.002
LDLc, mg/dl	114.4 (31.9)	116.4 (29.1)	113.1 (32.7)	114.7 (31.9)	0.79
HDLc, mg/dl	55.6 (12.8)	56.4 (12.9)	48.5 (10.4)	56.7 (12.8)	< 0.001
Triglicéridos, mg/dl	116.7 (54.0)	111.2 (55.1)	127.6 (63.9)	114.8 (52.1)	0.18
No HDLc, mg/dl	138.8 (34.9)			138.5 (34.1)	0.74
Índice de Castelli	3.5 (1.0)	140.4 (31.9)	140.6 (40.3)	3.6 (1.0)	0.007
Relación triglicéridos/HDLc	2.3 (1.6)	2.2 (1.7)	2.9 (1.9)	2.2 (1.5)	0.02
Colesterol remanente, mg/dl	23.8 (16.9)	23.1 (16.3)	25.3 (14.7)	23.5 (17.2)	0.57
VARIABLES CATEGÓRICAS, %					
Pacientes en prevención primaria y LDLc < 100 mg/dl	30.3	27.8	26.1	30.8	0.44
Pacientes en prevención secundaria y LDLc < 70 mg/dl	17.1	12.5	17.9	15.4	0.50
Pacientes en prevención primaria y no HDLc < 130 mg/dl	39.6	37.4	40.1	34.7	0.62
Pacientes en prevención secundaria y no HDLc < 100 mg/dl	19.1	12.5	12.9	33.4	0.09

* Valor de p para la diferencia entre hombres y mujeres.

DE, desviación estándar; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; no HDLc, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad.

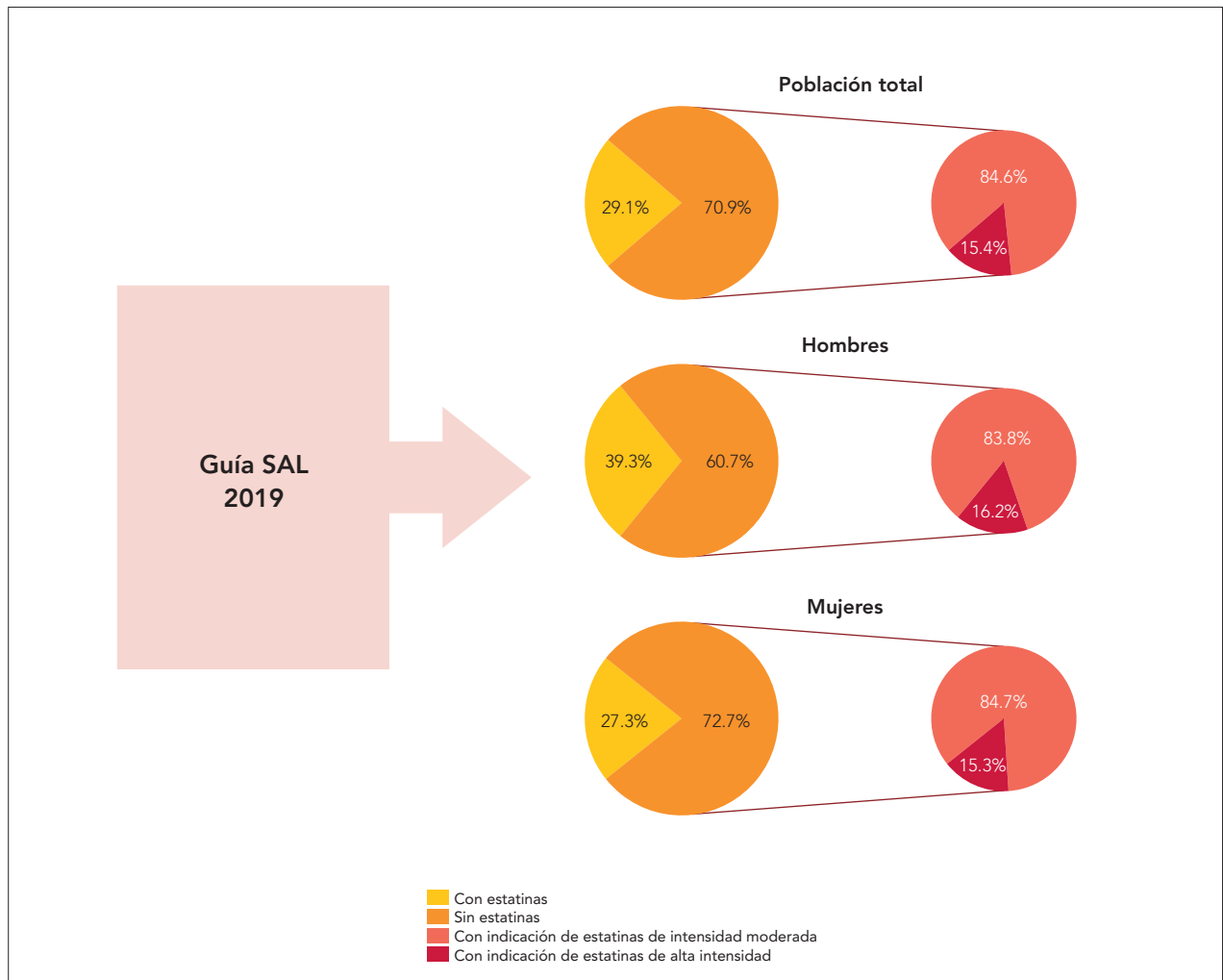


Figura 1. Proporción de pacientes que recibían estatinas y porcentaje de pacientes sin tratamiento hipolipemiante con indicación de estatinas luego de aplicar la Guía SAL 2019.

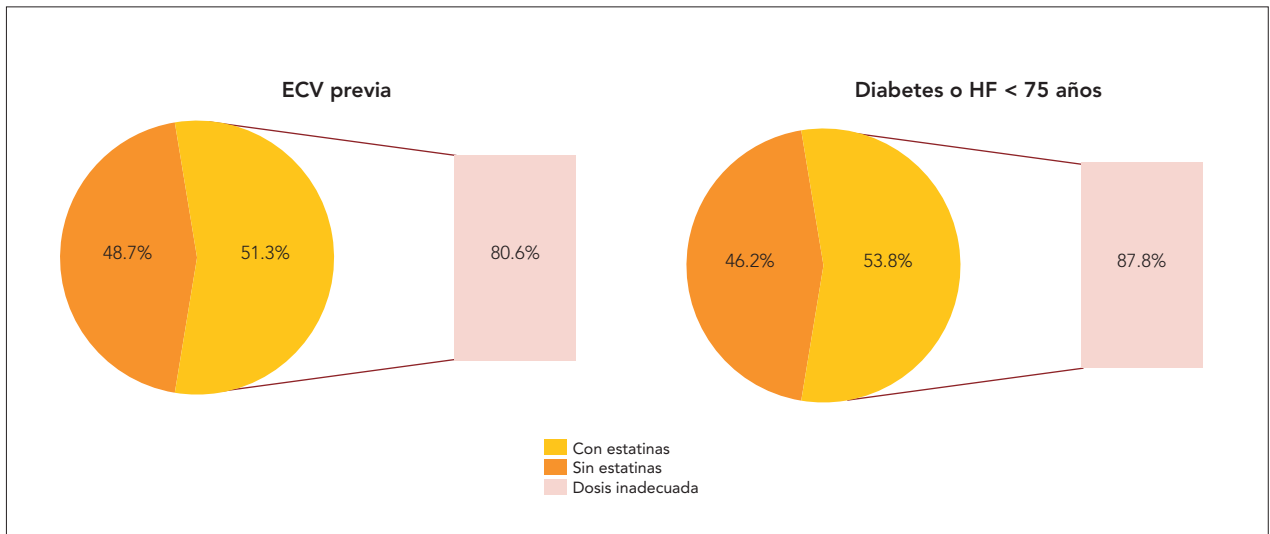


Figura 2. Proporción de pacientes con estatinas en los grupos considerados de mayor riesgo por la Guía SAL 2019. ECV, enfermedad cardiovascular; HF, hipercolesterolemia familiar.

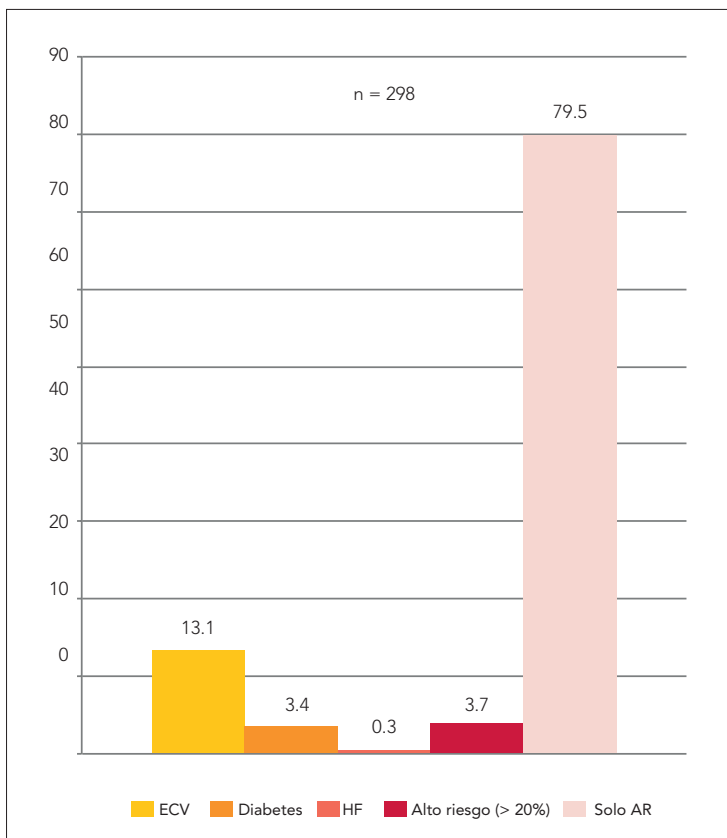


Figura 3. Motivos por los cuales los pacientes no tratados con estatinas deberían recibir este tratamiento luego de aplicar la Guía SAL 2019. AR, artritis reumatoidea; ECV, enfermedad cardiovascular; HF, hipercolesterolemia familiar.

fueron menores en los hombres en comparación con las mujeres. El índice de Castelli (3.6 frente a 4.1; $p = 0.007$) y la razón triglicéridos/HDLc (2.9 frente a 2.2, $p = 0.02$), el marcador de resistencia

a la insulina, fueron menores en el sexo femenino. El perfil lipídico en la población total, en los pacientes no tratados con estatinas y según el sexo, puede observarse en la Tabla 2.

En general, el uso de estatinas fue del 29.1%. La representación gráfica del uso esperado y observado de estatinas acorde con la Guía SAL 2019, en la población total y según el sexo, se muestra en la Figura 1.

Se observó mayor uso de estatinas en los pacientes en prevención secundaria, en comparación con los sujetos en prevención primaria (48.7% frente a 24.7%; $p < 0.001$). Sin embargo, solo el 19.4% de los pacientes con antecedentes cardiovasculares recibían estatinas de alta intensidad. El 53.7% de los pacientes con diabetes o HF y edad menor de 75 años recibían estatinas, aunque solo el 12.2% recibía la dosis adecuada (estatinas de alta intensidad) (Figura 2).

En los pacientes con AR que no recibían estatinas se aplicó el algoritmo basado en la Guía SAL 2019 para determinar quiénes deberían recibir este tratamiento y cuáles fueron los motivos para su indicación. Las razones por las que se debió indicar estatinas se muestran en la Figura 3.

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo evaluó el perfil lipídico de una población con AR y analizó la aplicación de la nueva guía de la SAL en esta población determinada.

Los pacientes con AR, en comparación con aquellos sin esta enfermedad, y a pesar de tener mayor riesgo cardiovascular, suelen presentar un nivel plasmático menor de colesterol total y LDLc (mayor catabolismo).^{7,11} Más aún, se ha demostrado que los cambios lipídicos pueden preceder a las manifestaciones clínicas características de la AR. Asimismo, luego de administrar el tratamiento específico para la enfermedad, los valores lipídicos pueden aumentar.¹² Sin embargo, la información sugiere que la utilización de los fármacos antirreumáticos ejerce efecto beneficioso sobre el riesgo cardiovascular.¹³ Esta relación particular entre los valores lipídicos, la actividad de la enfermedad (inflamación) y el riesgo cardiovascular se denomina paradoja lipídica. Más allá de la “cantidad” de colesterol, la “calidad” del perfil lipídico cambia según el estado inflamatorio. En informes previos se indicó que los pacientes con mayor inflamación presentan mayor oxidación del LDLc en la pared arterial, empeoramiento en el eflujo del colesterol desde los tejidos hacia el hígado y mayor formación de partículas pequeñas y densas.¹⁴ Es claro, entonces, que el contexto proinflamatorio predispone a un perfil más aterogénico.

En nuestro trabajo, los valores lipídicos observados no fueron tan elevados. En comparación con las mujeres, los hombres mostraron niveles menores de colesterol total y HDLc, pero un índice de Castelli mayor y una relación triglicéridos/HDLc más elevada. Estos datos sugieren que, en los pacientes con AR, tal como se observa en la población general, el comportamiento de los lípidos sería diferente según el sexo.¹⁵ Sin embargo, una gran proporción de pacientes, independientemente del sexo o si tenían antecedentes cardiovasculares o no, no cumplía con las metas de LDLc y no HDLc más frecuentemente aconsejadas por las diferentes normas.

La estimación del riesgo cardiovascular es un paso relevante recomendado por todas las guías de prevención cardiovascular. En líneas generales,

los pacientes con mayor riesgo cardiovascular deberán recibir las intervenciones más intensivas. Sin embargo, los métodos tradicionales para la evaluación del riesgo cardiovascular no son precisos cuando se aplican en pacientes con AR.¹⁶ Estas herramientas predictivas no se crearon a partir de estudios que incluyeron específicamente pacientes con AR y, en consecuencia, la estimación del riesgo suele subestimarse, ya que los factores cardiovasculares tradicionales de riesgo no explican de manera completa el aumento del riesgo cardiovascular en esta población. Por eso, la guía de práctica clínica desarrollada por la SAL estableció que los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas constituyen una población de mayor riesgo cardiovascular y, en consecuencia, deben recibir estatinas de intensidad moderada. Si, además, se suma diabetes o HF (en pacientes menores de 75 años) o se detecta enfermedad cardiovascular, entonces se deben indicar estatinas de alta intensidad.

En el presente estudio, al contrario de la recomendación establecida por la Guía SAL 2019, la gran mayoría de los pacientes con AR –que no tenía antecedentes cardiovasculares, diabetes o HF– no recibía estatinas. Asimismo, los pacientes con AR de mayor riesgo, como aquellos en prevención secundaria o con diagnóstico de diabetes o HF, tampoco recibían estatinas o las dosis adecuadas. Más aún, en los individuos en los que estos fármacos sí se indicaron, la gran mayoría recibió dosis inadecuadas.

Los datos previos muestran que, a pesar del mayor riesgo cardiovascular, la detección y el tratamiento de las dislipidemias en los pacientes con AR son subóptimos.^{17,18} Asimismo, el tratamiento recomendado por las guías para alcanzar los objetivos de prevención cardiovascular es inadecuado en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas.¹⁹

Por todo lo expuesto, consideramos que en la población con AR, además del tratamiento óptimo de la condición inflamatoria subyacente de acuerdo con las normas reumatológicas actuales, los factores individuales de riesgo cardiovascular, particularmente la dislipidemia, deben evaluarse en forma regular y guiar la estratificación del riesgo

y la necesidad de tratamiento con estatinas. En nuestra opinión, es necesario trabajar en equipo con reumatólogos, cardiólogos, lipidólogos y médicos generalistas para optimizar la prevención de las enfermedades cardiovasculares en pacientes con AR.

CONCLUSIÓN

La estratificación del riesgo cardiovascular y la interpretación del perfil lipídico en los pacientes con AR puede ser un verdadero desafío. Al aplicar la Guía SAL 2019 para el tratamiento de las dislipidemias en adultos se observó una enorme brecha entre la indicación de estatinas esperada y la observada. El trabajo multidisciplinario podría favorecer el tratamiento orientado a la prevención cardiovascular en esta población determinada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Di WT, Vergara F, Bertiller E, Gallardo M, Gandino I, Scolnik M, et al. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in a health management organization in Argentina: a 15-year study. *J Rheumatol* 43(7):1306-1311, 2016.
2. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 71(9):1524-1529, 2012.
3. Wang H, Li X, Gong G. Cardiovascular outcomes in patients with co-existing coronary artery disease and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 99(14):e19658, 2020.
4. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ* 361:k1036, 2018.
5. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. *Annu Rev Med* 64:249-263, 2013.
6. Castañeda S, Vicente-Rabaneda EF, García-Castañeda N, Prieto-Peña D, Dessein PH, González-Gay MA. Unmet needs in the management of cardiovascular risk in inflammatory joint diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 16(1):23-36, 2020.
7. McGrath CM, Young SP. Lipid and metabolic changes in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 17(9):57, 2015.
8. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Aimone D, Berg G, Corral P, et al. Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en Adultos 2019. Córdoba: Sociedad Argentina de Lípidos, 2019. https://7be948bb-6c55-43c7-b002-dd43225d11c9.filesusr.com/ugd/c4ab3f_2ce3beb-d47774974855fc7e13ee1b8f7.pdf.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62(9):2569-2581, 2010.
10. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham heart study. *Circulation* 117(6):743-753, 2008.
11. Toms TE, Panoulas VF, Kitas GD. Dyslipidaemia in rheumatological autoimmune diseases. *Open Cardiovasc Med J* 5:64-75, 2011.
12. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 74(3):480-489, 2015.
13. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, Schwartz H, Turner SM, Beysen C, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheumatol* 67(3):616-625, 2015.
14. Liao KP, Playford MP, Frits M, Coblyn JS, Iannaccone C, Weinblatt ME, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL

cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc* 4(2):e001588, 2015.

15. Gerdtz E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nat Med* 25(11):1657-1666, 2019.

16. Colaco K, Ocampo V, Ayala AP, Harvey P, Gladman DD, Piguet V, et al. Predictive utility of cardiovascular risk prediction algorithms in inflammatory rheumatic diseases: a systematic review. *J Rheumatol* 47(6):928-938, 2020.

17. Semb AG, Ikdahl E, Hisdal J, Olsen IC, Rollefstad S. Exploring cardiovascular disease risk evaluation in patients with inflammatory

joint diseases. *Int J Cardiol* 223:331-336, 2016.

18. Navarro-Millán I, Cornelius-Schechter A, O'Beirne RJ, Morris MS, Lui GE, Goodman SM, et al. Views of primary care physicians and rheumatologists regarding screening and treatment of hyperlipidemia among patients with rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol* 4:14, 2020.

19. Ikdahl E, Wibetoe G, Rollefstad S, Salberg A, Bergsmark K, Kvien TK, et al. Guideline recommended treatment to targets of cardiovascular risk is inadequate in patients with inflammatory joint diseases. *Int J Cardiol* 274:311-318, 2019.

Perfil lipídico e índices de riesgo aterogénico en padres y abuelos de pacientes pediátricos con hipercolesterolemia

Lipid profile and atherogenic risk indices in parents and grandparents of pediatric patients with hypercholesterolemia

Dra. Silvina Cuartas¹, Dra. Mariel Pérez Torre¹, Dra. Marina Galizzi², Dr. Horacio Stinson³, Dra. Mabel Graffigna⁴

¹ Médica Pediatra. Experta en lípidos (SAL). Grupo Dislipidemias, Buenos Aires

² Médica pediatra. Nutrición y Diabetes Infantil. Grupo Dislipidemias, Buenos Aires

³ Médico pediatra. Diplomado en Lípidos. Grupo Dislipidemias, Buenos Aires

⁴ Médica especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Experta en Lípidos (SAL). Médica de planta, Servicio de Endocrinología, Hospital "Carlos G. Durand", Buenos Aires

Resumen

Introducción: La detección de niveles elevados de colesterol en niños debe motivar el estudio de los familiares adultos (cribado en cascada inversa) para favorecer la prevención cardiovascular. El objetivo de este estudio es proponer una metodología sencilla, que incluye la evaluación del perfil lipídico de padres y abuelos de niños con hipercolesterolemia, durante la consulta pediátrica.

Material y método: Estudio observacional, prospectivo, de corte transversal realizado en consultorio pediátrico de lípidos, en el ámbito privado de la Ciudad de Buenos Aires. Se analizaron los perfiles lipídicos de los padres y abuelos de 227 niños y adolescentes con colesterol > 200 mg/dl, atendidos entre 2015 y 2020.

Resultados: Se analizó el lipidograma de 379 familiares: prevalencia de hipercolesterolemia 54% y valor promedio de 242 mg/dl. No se observaron diferencias significativas según el sexo o el grado de parentesco. La alteración del índice CT/HDLc fue la más prevalente, con un valor máximo de 9.2 y un promedio de 5.5 (DE ± 0.3). Se encontró significación estadística ($p < 0.05$) para el índice LDLc/HDLc en familiares con hipercolesterolemia familiar, y del índice TG/HDLc en pacientes con hipercolesterolemia poligénica.

Discusión: A pesar de que diferentes guías recomiendan realizar este tipo de tamizaje, en la práctica clínica no es tenido en cuenta o es muy poco utilizado. El primer paso para revertir este escenario requiere implementar una estrategia protocolizada y sistemática para detectar familiares afectados o subtratados.

Conclusiones: El cribado en cascada invertida resulta una herramienta eficaz que debe ser implementada por los pediatras para facilitar la prevención y el trabajo interdisciplinario.

PLABRAS CLAVE: hipercolesterolemia, cribado, cascada inversa, prevención

Abstract

Introduction: The detection of high cholesterol levels in children should motivate the study of first degree adult relatives (reverse cascade screening) to perform cardiovascular prevention. The objective of this study is to propose a simple methodology, which includes the evaluation of the lipid profile of parents and grandparents of children with hypercholesterolemia, during the pediatric consultation.

Material and method: Prospective observational cross-sectional study carried out in a pediatric lipid clinic, in the private setting of the City of Buenos Aires, where the lipid profiles of the parents and grandparents of 227 children and adolescents with cholesterol > 200 mg/dl were collected, served between 2015-2020.

Results: The lipid profile of 379 family members was analyzed, 86% of whom were first-degree relatives and the rest were second-degree relatives. The global registration of hypercholesterolemia in the analyzed relatives was 54% (V 51% and M 49%) with an average value of 242 mg/dl and 241.5 mg/dl, respectively. After referral to a clinician, a positive change in cardiovascular control was observed in 24.5%.

Discussion: The lipidogram of 379 relatives was analyzed: prevalence of hypercholesterolemia 54% and 242 mg/dl the mean value. No significant differences were observed according to sex or degree of relationship. The alteration of the CT/HDLc index was the most prevalent, with a maximum value of 9.2 and an average of 5.5 (SD ± 0.3). Statistical significance ($p < 0.05$) was found for the family LDLc/HDLc index with familial hypercholesterolemia and the TG/HDLc index in patients with polygenic hypercholesterolemia.

Conclusions: Reverse cascade screening is an effective tool that must be implemented by pediatricians to facilitate prevention and interdisciplinary work.

KEYWORDS: hypercholesterolemia, screening, reverse cascade, prevention

Recibido en marzo de 2021 – Aceptado en abril de 2021
Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

Correspondencia:
Dra. Silvina Cuartas. e-mail: doctoracuartas@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La prevención cardiovascular es una prioridad a nivel mundial, ya que la cardiopatía isquémica es una de las primeras causas de muerte, por lo que las concentraciones de colesterol total (CT), colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y de baja densidad (LDLc) y triglicéridos (TG) deben ser medidas en adultos y durante la infancia.¹ La detección de niveles elevados de colesterol en niños debe motivar el estudio de los familiares adultos en primer y segundo grado (cribado de colesterol en cascada inversa).²

Las hiperlipidemias familiares representan un importante problema de salud pública y se estima que alrededor del 4 % de la población general sufre algún trastorno heredado del metabolismo de las lipoproteínas.³ Estas alteraciones están condicionadas por factores del ambiente y estilos de vida, y frecuentemente se asocian con obesidad, diabetes e insulinoresistencia.⁴ En líneas generales, se registran con mayor frecuencia en familiares directos de pacientes con dislipidemias que en el resto de la población general.¹

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno genético caracterizado por elevación de las lipoproteínas de baja densidad, que debe sospecharse en niños o adolescentes que registren niveles de LDLc superiores a 130 mg/dl asociados con la presencia de antecedentes familiares de hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular prematura.⁵ Ante un niño con colesterol elevado, el diagnóstico de esta entidad exige el análisis de los familiares adultos de primer y segundo grado. Esto resulta una práctica que mejora la calidad de atención y proporciona beneficios futuros para esas personas, muchas de las cuales ignoran sus valores lipídicos o reciben tratamientos insuficientes.⁶

La HF puede ser monogénica o poligénica, ambas se caracterizan por colesterol elevado con valores de TG normales en ausencia de causas secundarias. La hipercolesterolemia poligénica (HP) es la más frecuente, representa el 80% de las hiperlipidemias primarias⁷ y, en un 20% de los casos, se registra agregación familiar o antecedentes de enfermedad coronaria prematura.⁸

Un adecuado cribado o tamizaje a partir de los niños y adolescentes, asociado con la evaluación de los adultos consanguíneos, resulta un instrumento que permite modificar activamente los valores alterados y disminuir posteriormente el riesgo cardiovascular. La corrección del subdiagnóstico y el subtratamiento de los progenitores puede impactar sobre probables eventos coronarios futuros de una manera rentable.^{9,10}

El objetivo de este estudio fue compartir la experiencia obtenida durante 5 años de trabajo y proponer una metodología de diagnóstico sencilla, que incluye el interrogatorio adecuado relacionado con la evaluación del perfil lipídico de los padres y abuelos de niños con hipercolesterolemia, durante la consulta pediátrica en el primer nivel de atención, para prevenir o disminuir el impacto de la enfermedad cardiovascular prematura.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, prospectivo y de corte transversal realizado en un consultorio pediátrico de lípidos, en el ámbito privado de la Ciudad de Buenos Aires. Se recolectaron los lipidogramas de los familiares de 227 niños y adolescentes con hipercolesterolemia > 200 mg/dl, atendidos entre marzo de 2015 y marzo de 2020. Se amplió el tamizaje después de la visita inicial, y para completar los antecedentes se les solicitó que trajeran un perfil lipídico de sus padres o abuelos. La información se cargó en una base de datos donde se incluyó: edad, sexo, índice de masa corporal, CT, HDLc y TG. El colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no HDLc) se cuantificó restando el HDLc al valor de CT (no HDLc = CT - HDLc) y el LDLc fue calculado con la fórmula de Friedewald (LDLc = CT - [HDLc - TG/5]).¹¹ Se cuantificaron, además, los índices de riesgo aterogénico, y las relaciones CT/HDLc, LDLc/HDLc y TG/HDLc. Solo en algunos casos, que contaban con un lipidograma ampliado que incluía apolipoproteína B (ApoB) y lipoproteína (a), se pudo evaluar estos parámetros.

Los datos obtenidos se agruparon en dos categorías según el grado de parentesco familiar: primer grado (padres) y segundo grado (abuelos). Se consideraron como valores alterados CT > 200 mg/dl, LDLc

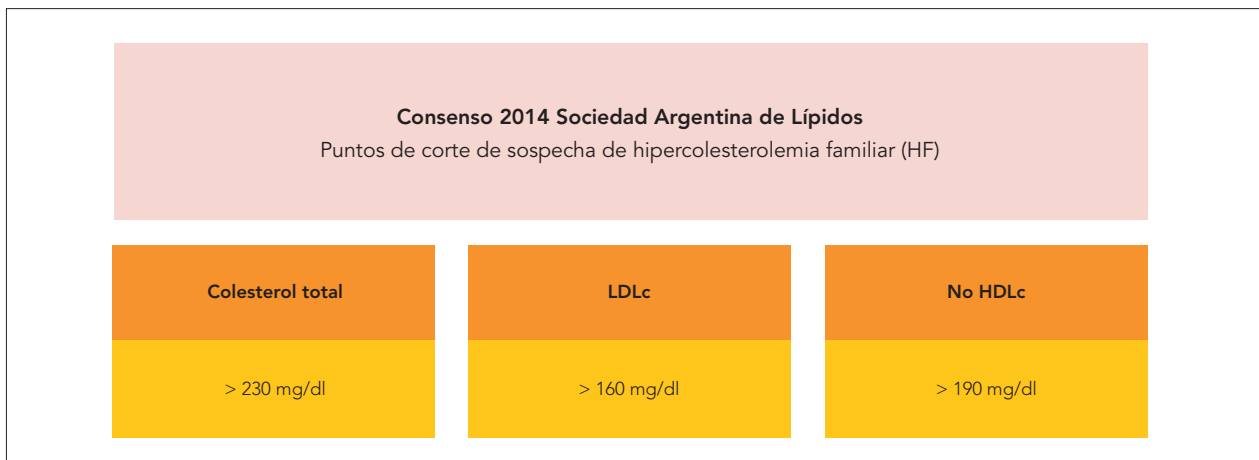


Figura 1. Puntos de corte del Consenso 2014 de la Sociedad Argentina de Lípidos para detectar hipercolesterolemia familiar.¹³

> 130 mg/dl, TG > 150 mg/dl, no HDLc > 145 mg/dl, ApoB > 90 y HDLc < 40 mg/dl.¹² Se cuantificaron, además, los tres valores de corte propuestos por el Consenso 2014 por la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) para sospechar HF: CT > 230 mg/dl, LDLc > 160 mg/dl y no HDLc > 190 mg/dl¹³ (Figura 1). Posteriormente, entre estos pacientes, se analizaron y compararon las variables lipídicas mencionadas y los índices de riesgo aterogénico.

La investigación se realizó bajo los principios bioéticos de la Declaración de Helsinki. Se solicitó el consentimiento informado según el formato de la Organización Mundial de la Salud para participar del estudio, y se protegió la identidad de los pacientes. Los criterios de inclusión fueron: ser madre/padre, abuela/abuelo biológico de los niños con colesterol elevado; y los criterios de exclusión: que la determinación no hubiera sido realizada en condiciones basales o haber padecido enfermedades infecciosas en los 20 días previos a la toma de la muestra sanguínea. Luego de evaluar los valores lipídicos y teniendo en cuenta los antecedentes familiares, se indicó realizar, según el caso, una consulta actualizada con el médico de cabecera para: a) considerar los objetivos o metas terapéuticas, b) reevaluar la dosis y la adhesión al

tratamiento, c) ampliar el plan de estudios (realizar eco-Doppler carotídeo, determinación de ApoB y lipoproteína [a]), además de una interconsulta con cardiología para evaluación el riesgo cardiovascular.

La base de datos fue diseñada en Microsoft Excel y el análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 23 (© IBM, Inc.). Se incluyeron las frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas, mientras que se consideró la media, la desviación estándar (DE), el valor mínimo y el valor máximo para las variables cuantitativas. Para el análisis estadístico se utilizaron intervalos de confianza del 95% (IC 95%), y la significación estadística se estableció mediante las pruebas de la *t* de Student y de chi al cuadrado. Las diferencias

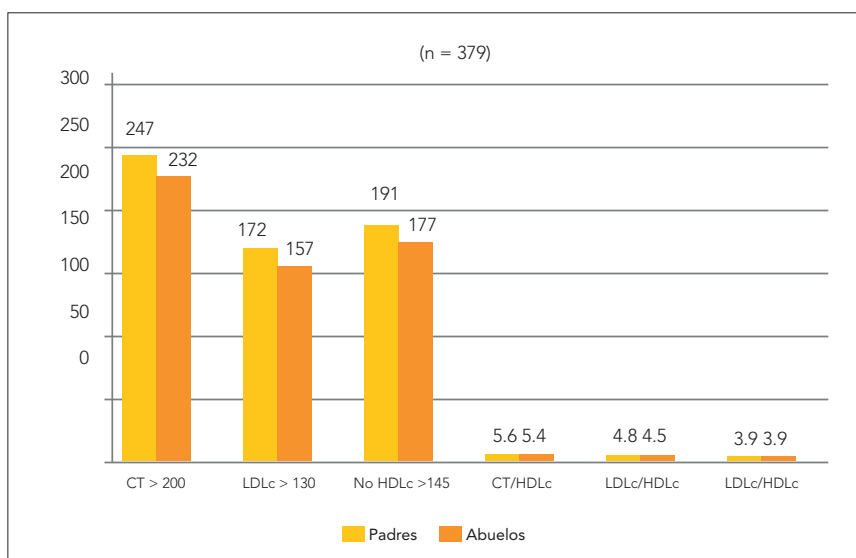


Figura 2. Valores promedio de lipoproteínas e índices de riesgo aterogénico en padres y abuelos.

se consideraron significativas ante un valor de $p < 0.05$; asimismo, se examinaron las asociaciones crudas entre cada una de las variables.

RESULTADOS

Se analizó el perfil lipídico de 379 familiares (202 M y 177 V), con un ligero predominio femenino: 53.3%. Del total de pacientes analizados, el 86% ($n = 326$) eran familiares de primer grado y el 14% ($n = 53$) de segundo grado. La edad promedio fue de 41.5 años (padres) y 71 años (abuelos), con rangos de 23 a 61 y 59 a 87 años, respectivamente. El registro global de hipercolesterolemia en los familiares analizados fue del 54% ($n = 205$), y se observó $CT > 200$ mg/dl en el 51% de los hombres ($n = 106$) y en el 49% de las mujeres ($n = 99$), con valores promedio de 242 mg/dl y 241.5 mg/dl, respectivamente. Presentaron LDLc elevado el 43% de los pacientes, con una media de 164 mg/dl y un rango de 133-314 mg/dl. No se observaron diferencias significativas según el sexo o el grado de parentesco, para ninguna de las lipoproteínas ni los cocientes analizados según el grado de parentesco (Figura 2). El registro más elevado fue de 439 mg/dl en un familiar de primer grado (madre) y 400 mg/dl fue el valor más elevado en un familiar de segundo grado (abuela paterna).

El 11.6% ($n = 44$) registró un valor de HDLc bajo, < 40 mg/dl, un valor mínimo de 27 mg/dl y promedio de 35.5 (DE \pm 3.3). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con HF y HP. En el total de la población estudiada, la prevalencia de elevación de los índices aterogénicos fue similar: CT/HDLc de 29.5%, LDLc/HDLc de 27.9% y TG/HDLc de 27.1%, con una diferencia estadísticamente significativa para el primero respecto del resto. El índice de Castelli (CT/HDLc) > 4.5 fue la alteración más prevalente en 111 pacientes, con un valor máximo de 9.2 y un valor promedio de 5.5 (DE \pm 0.3). En segundo término, se observó la elevación del índice LDLc/HDLc > 3 (106 casos), con un registro máximo de 6.5 y un promedio de 3.8 (DE \pm 0.5).

El 17.4% ($n = 66$) del total de las personas analizadas, igualaron o superaron los valores de corte establecidos por el Consenso 2014 de la SAL para sospechar o diagnosticar HF, y esto se observó en 36 padres, 26 madres, 3 abuelos y 1 abuela. Entre

Tabla 1. Criterios de la Clínica de Lípidos Holandesa (DUTCH).^{1,14}

Criterios de la Clínica de Lípidos Holandesa (DUTCH)	
Antecedentes familiares	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria o vascular precoz	1
Familiar de primer grado con LDLc > 210 mg/dl	1
Familiar de primer grado con xantomas o arco corneal	2
Familiar < 18 años LDLc > 150 mg/dl	2
Antecedentes personales	
Antecedente de enfermedad coronaria precoz	2
Antecedente de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (precoz = varones < 55 años; mujeres < 60 años)	1
Examen físico	
Xantoma	6
Arco corneal antes de los 45 años	4
Laboratorio en ayunas con triglicéridos < 200 mg/dl	
LDLc > 330 mg/dl	8
LDLc $> 250-239$ mg/dl	5
LDLc $> 190-249$ mg/dl	3
LDLc $> 155-189$ mg/dl	1
Mutación funcional del gen del receptor de LDLc	8
Total de puntos	
Diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar	
Certeza > 8 puntos – Probable 6-7 puntos – Posible 5-3 puntos	

Tabla 2. Comparación de los trastornos lipídicos entre los pacientes con HF y HP.

	Hipercolesterolemia familiar ($n = 30$)			Hipercolesterolemia poligénica ($n = 36$)		
	Valor mg/dl	DE	IC 95%	Valor mg/dl	DE	IC 95%
CT	294	± 40.8	279-208	276	± 21.1	168-183
LDLc	210	± 40.1	195-224	192	± 17.6	185-198
No HDLc	244	± 40.3	229-258	223	± 18.5	216-229
CT/HDLc	5.63	± 2.7	4.66-6.60	5.54	± 2.4	4.73-6.35
LDLc/HDLc	4.23	± 0.1	3.15-5.31	3.74	± 0.6	2.81-4.67
TG/HDLc	2.41	± 0.3	2.41-2.67	4.51	± 0.3	4.36-4.64

CT, colesterol total; TG, triglicéridos; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; No HDLc, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad; DE, desviación estándar; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

los 66 pacientes que sumaron las tres variables en el rango de sospecha, 30 de ellos resultaron presentar HF monogénica, de los cuales 3 tenían diagnóstico genético confirmado y el resto fueron asumidos como HF monogénica probable porque cuantificaban entre 3 y 8 criterios de la Clínica de Lípidos Holandesa (DUTCH), que considera los

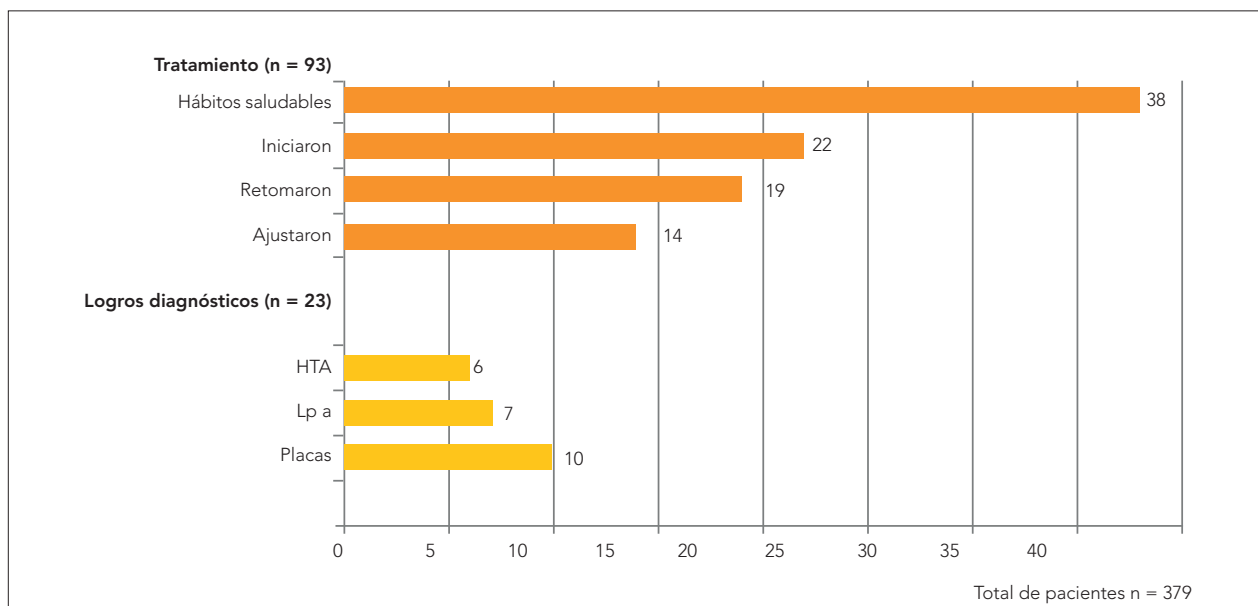


Figura 3. Actitud frente al tratamiento y los logros diagnósticos. HTA, hipertensión arterial; Lp a, lipoproteína (a).

antecedentes familiares y personales, el examen físico y los niveles lipídicos^{1,14} (Tabla 1). Los 36 pacientes restantes eran compatibles con HP, dado que presentaban otros factores de riesgo genéticos y ambientales, como obesidad (IMC > 97 kg/m²; n = 11), sobrepeso (IMC entre 85-97 kg/m²; n = 12), glucosa elevada en ayunas (n = 3) y diabetes tipo 2 (n = 2). Si bien no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los valores lipídicos promedio entre los pacientes con HF y HP para el CT, el LDLc, el no HDLc y el índice de Castelli, sí se encontró significación estadística (p < 0.05) para el índice LDLc/HDLc a favor del grupo con HF: 4.23 (DE ± 0.1) vs. 3.74 (DE ± 0.6), y del índice TG/HDLc, que fue más elevado en los pacientes con HP: 4.51 (DE ± 0.3) vs. 2.41 (DE ± 0.3) (Tabla 2).

Al solicitar y evaluar el lipidograma de los familiares, se observó que solamente el 10.5% (n = 40) contaban con una determinación de ApoB solicitado por el médico de seguimiento. El valor promedio registrado fue 107 mg/dl (DE ± 42.9), con un rango de 76 a 231 mg/dl (IC 95%: 96 a 118). La determinación de lipoproteína (a) fue menos frecuente aún, y solo contaban con este registro 25 pacientes (6.6%), de los cuales 16 presentaron valores elevados, con un máximo de 189 mg/dl y una media de 69 mg/dl (DE ± 21.9).

Entre los 379 pacientes evaluados, ninguno registraba un evento prematuro propio (ni los padres ni los abuelos analizados), pero el 20% (n = 76) mencionó que sí tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular prematura en alguno de sus familiares de primer, segundo o tercer grado. A pesar de esto, más del 80% registraba antecedentes de hipercolesterolemia > 240 mg/dl.

El 38.7% (n = 147) recibían medicación hipolipemiente, en dosis discontinuas o subóptimas. Las estatinas fueron el fármaco más utilizado, con rosuvastatina en un 36% (n = 53) y atorvastatina en un 31% (n = 46) en segundo lugar, mientras que la asociación más utilizada fue atorvastatina-ezetimibe en el 23% (n = 33). Con respecto al control glucémico, 66 pacientes (17.4%) presentaron glucemia en ayunas > 100 mg/dl, con un valor promedio de 116 mg/dl (DE ± 12.5), y 8 de ellos tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y estaban medicados con metformina (2% de la población analizada).

En la consulta actualizada con el médico de cabecera, se evaluó si recibían o no un tratamiento adecuado y se indicó la necesidad de ampliar el plan de estudios y realizar una interconsulta cardiológica. Posteriormente, se observó que el 24.5% (n = 93) registraron un cambio positivo referido al control

cardiovascular y al riesgo aterogénico: 38 pacientes mejoraron su alimentación e incorporaron hábitos saludables, 22 iniciaron tratamiento hipolipemiante, 19 retomaron el tratamiento que habían interrumpido anteriormente y 14 de ellos ajustaron la dosis terapéutica que recibían. La repercusión diagnóstica fue la siguiente: en 10 pacientes se registró la presencia de placa carotídea, en 7 se confirmó la presencia de hiperlipoproteinemia (a) y en 6 se detectó hipertensión arterial; estos logros diagnósticos representaron un 6.1% (n = 23) del total de la población analizada (Figura 3).

DISCUSIÓN

Está ampliamente demostrado que la reducción de las concentraciones de colesterol con medidas dietarias, farmacológicas o ambas, disminuye el riesgo cardiovascular y genera un impacto importante en materia de prevención.⁶ Sin embargo, muchas personas con hiperlipidemias no se encuentran diagnosticadas, por lo tanto, no realizan un tratamiento adecuado.

Se denomina cribado en cascada invertida o ascendente cuando se inicia el estudio de los progenitores a partir de un niño con hipercolesterolemia, y esto puede facilitar el diagnóstico de una probable HF.^{5,10} Pero, a pesar de que diferentes guías recomiendan realizarlo, en la práctica clínica este recurso no es tenido en cuenta o es muy poco utilizado.^{5,15} El primer paso para revertir este escenario requiere implementar una estrategia protocolizada y sistemática para detectar familiares afectados o subtratados¹⁶ y difundir entre los profesionales de la salud los conocimientos que permitan identificar y diferenciar los dos tipos de hipercolesterolemias familiares.

En el año 2013, el Consenso de Expertos de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (EAS)¹⁷ recomendó pesquisar a los familiares de niños con valores de LDLc > 155 mg/dl a partir de los 5 años, pero posteriormente se consideró aplicarlo a los familiares de todo niño con LDLc > 130 mg/dl.⁵ En este trabajo, el criterio de selección fue menos exigente, ya que se consideró un valor de CT > 200 mg/dl en niños y adolescentes, para aumentar la efectividad del cribado.

A partir de la identificación de un niño con colesterol elevado, es posible intervenir, realizar acciones preventivas en los adultos jóvenes (padre o madre del caso índice), comenzar el tratamiento y efectuar un seguimiento adecuado para prevenir un futuro evento cardiovascular.¹⁸ Para implementar la detección en cascada y optimizar la identificación de familiares con LDLc elevado, es fundamental realizar un gráfico de representación o árbol genealógico, que facilita y clarifica la estrategia de detección.^{2,12,19} De esta forma, resulta una valiosa fuente de datos para implementar la prevención y estimar el riesgo del grupo familiar.²⁰

La forma más común de hipercolesterolemia primaria es la poligénica, que es el resultado de la interacción entre numerosos genes con factores ambientales, principalmente alimentación inadecuada y sedentarismo.⁴ Se calcula que la prevalencia mundial oscila entre 4% y 20%, con valores de CT > 200 mg/dl,²¹ aunque existe una amplia variabilidad entre las personas, incluso dentro de una misma familia. Los niveles también dependen de la asociación o no con otros factores de riesgo no lipídicos (hipertensión, tabaquismo, consumo de alcohol, obesidad o diabetes).²² Alrededor del 20% registra antecedentes de enfermedad coronaria prematura en alguno de sus familiares, y cerca del 7% presenta elevaciones importantes del LDLc,^{1,23} dado que en la HP también es frecuente la agregación familiar.

Ante la presencia de niveles de colesterol de 260 a 320 mg/dl con concentraciones de TG normales, debe sospecharse HF heterocigota y también es fundamental evaluar a la familia, además de considerar, cuando sea posible, el uso de pruebas genéticas.¹⁶ No obstante, no son necesarias para comenzar el tratamiento farmacológico, que es prioritario²⁴ y se define por el nivel de LDLc.²⁵

La confirmación genética tiene un alto costo y en algunos países no está disponible o solo puede realizarse en el marco de proyectos de investigación subvencionados. El diagnóstico de HF se basa en la asociación de cinco variables clínicas, conocidas como criterios de DUTCH (Clínica Holandesa de Lípidos) anteriormente mencionados.²

En nuestra experiencia, a la hora de analizar los antecedentes familiares a partir de un niño, la

recolección de los valores lipídicos de los padres y abuelos no resultó una tarea fácil porque la mayoría de las veces desconocen sus valores, no poseen estudios actualizados o simplemente no los traen a la consulta. Si bien la tecnología facilita y permite el envío de estos por e-mail, se requiere de una minuciosa tarea de evaluación, además de la carga de las variables en la base de datos. No obstante, a pesar de esas dificultades, la solicitud y el análisis de los estudios previos permitió la evaluación del tratamiento recibido y el cumplimiento de las metas terapéuticas.

Si bien en este estudio se analizó a los familiares de pacientes pediátricos con CT > 200 mg/dl, en nuestro entorno se recomienda utilizar la detección en cascada cuando el niño registra niveles > 230 mg/dl y realizar a los familiares de primer grado una nueva determinación donde se solicite un perfil lipídico completo que incluya la determinación de apolipoproteínas (A1 y B100), además de aprovechar la extracción para descartar causas secundarias de hipercolesterolemia.

En España, el estudio SAFEHEART permitió detectar un total de 1984 familiares nuevos con HF a partir de 768 casos índices. y los autores destacaron que, a pesar de ser un trastorno hereditario, el 25% de los familiares detectados desconocían ser portadores de la enfermedad y el 20% no recibía tratamiento.^{2,26} Entre los 66 pacientes que superaban los 3 puntos de corte establecidos para sospechar o diagnosticar HF, el 87% no alcanzaba las metas terapéuticas propuestas para disminuir el riesgo.

En el estudio Framingham se observó que, en hombres de entre 45 y 54 años, la cardiopatía isquémica fue 40% más elevada en quienes tuvieron niveles de CT entre 220 y 249 mg/dl, en comparación con quienes presentaron < 220 mg/dl.²⁷ Dado que el rango de edad de los padres analizados fue de 23 a 61 años, con un valor promedio de CT > 240 mg/dl, la posibilidad de presentar un evento coronario no sería despreciable.

Se calcula que alrededor del 20% de la población tiene concentraciones de CT > 250 mg/dl por tanto, es susceptible de intervención²⁷ y, a diferencia de otros factores de riesgo, la hipercolesterolemia es modificable, lo que permite prevenir, retardar

o incluso revertir el proceso aterosclerótico, que reduce la expectativa de vida.^{1,26} Se considera que el estilo de vida es uno de los determinantes más importante del estado de salud y tiene mayor efecto sobre la prevención, lo que lleva a focalizar los esfuerzos en la responsabilidad individual sobre la enfermedad.

El núcleo familiar es un conglomerado que comparte elecciones y hábitos, en líneas generales, puede decirse que los niños que presentan hipercolesterolemia generalmente viven en un “entorno poco saludable” colmado de estímulos alimentarios que inciden negativamente sobre el colesterol.²⁸ Por otra parte, la industria es muy eficiente para promocionar el consumo de alimentos procesados. Ambos conceptos posicionan a la educación nutricional como la principal herramienta para modificar en forma positiva este entorno familiar. Resulta esencial promover la ingesta de alimentos saludables y fomentar la actividad física, para lo cual, es importante un trabajo comprometido e interdisciplinario del equipo de salud.

Tanto los pacientes con HF y HP requieren medidas higiénico-dietarias adecuadas y, en su gran mayoría, medicación farmacológica a largo plazo, con cumplimiento adecuado de las metas terapéuticas acorde con el nivel de riesgo, además de valorar, abordar y corregir la presencia de otros factores de riesgo.¹ La HF sin control acorta la vida entre 20 y 30 años, por lo tanto, cuanto más precoz sea la detección más beneficios aportará al enfermo y a su familia.²⁸ En nuestra experiencia hemos observado que la aplicación de una mirada ampliada a partir de niños con hipercolesterolemia, permitió que sus padres y abuelos focalizaran la atención en su propio cuidado.

Un tratamiento farmacológico prolongado con el objetivo de reducir el riesgo de una enfermedad en el mediano/largo plazo, ofrece beneficios a cualquier edad. La intervención debe ser efectiva, con riesgo mínimo y beneficio potencial; posteriormente deben programarse controles mínimos.²⁴

La valoración de los índices de riesgo aterogénico contribuye a calcular el riesgo cardiovascular, facilita el diagnóstico y ayuda a la prevención

de complicaciones.²⁹ El índice CT/HDLc tiene una correlación significativa con la presencia de aterosclerosis subclínica.³⁰ Entre los pacientes analizados, este índice fue el que presentó mayor prevalencia de alteración (29%). Se considera que un valor > 4.5 deben tener un seguimiento y valoración periódica del riesgo.²⁹ Se observó que el índice LDLc/HDLc > 3 fue más prevalente en el grupo con HF, lo que sugiere la presencia de LDL pequeñas y densas con mayor capacidad aterogénica, mientras que el índice TG/HDLc > 3 fue más prevalente entre los pacientes con HP, lo que permite inferir la presencia de insulinoresistencia.

En 2016, Robledo y col. observaron que el 64.7% de los niños con colesterol > 200 mg/dl tenían antecedentes familiares de padres o abuelos con hipercolesterolemia,²⁸ y propusieron que poner énfasis en estudiar la relación entre los niveles de colesterol de padres e hijos permite mejorar los criterios para la pesquisa. Concluyeron en un estudio posterior, que la hipercolesterolemia de los padres sería el mejor predictor de la hipercolesterolemia en los niños.²¹

En este trabajo se propone aplicar el mismo concepto, pero en sentido contrario, o sea que el colesterol alto de los niños obliga a revisar y chequear el colesterol de los padres, ya que pueden tener una elevación del riesgo cardiovascular no identificado. Pueden requerir medicación, haberla abandonado o estar recibiendo una dosis subterapéutica, ante lo cual resulta necesario modificar el abordaje, ampliar el diagnóstico y adecuar el enfoque de las intervenciones, incrementando la información nutricional, explicando con mayor detalle los riesgos futuros, o ambos.

Estas observaciones surgen de los registros obtenidos durante cinco años, donde se evidencia la tendencia a la agregación familiar de la hipercolesterolemia, ya sea por susceptibilidad genética o por compartir hábitos dietarios y factores ambientales. Entre las fortalezas del trabajo se puede destacar el elevado número de pacientes analizados, y que fue realizado en forma prospectiva durante un período relativamente prolongado. Entre las debilidades, cabe mencionar el sesgo en la recolección de datos, realizado exclusivamente en el ámbito privado, con pacientes de la Ciudad Autónoma de Buenos

Aires y del conurbano bonaerense. No obstante, es importante destacar que con una simple práctica como la solicitud de análisis clínicos a los familiares, realizados con anterioridad, basado en el método de cascada invertida, fue posible identificar un alto número de pacientes adultos que no lograban alcanzar las metas terapéuticas, estaban submedicados, requerían medicación o la habían abandonado, poniendo en evidencia la falta de adhesión a los tratamientos indicados por sus médicos. Los resultados obtenidos plantean la necesidad de realizar un trabajo interdisciplinario y de intercambio, desde el pediatra al médico de cabecera o cardiólogo, con el objetivo de prevenir la cardiopatía isquémica. La aplicación de esta estrategia en la práctica cotidiana, resulta rentable, contribuye a detectar pacientes antes de desarrollar un proceso aterosclerótico significativo y planificar intervenciones que permitan reducir el LDLc y obtener mejores resultados clínicos.

CONCLUSIONES

- Ante la presencia de un niño o adolescente con hipercolesterolemia, incluir la diada “padres e hijos” contribuye a poner énfasis en la correlación entre la genética y el entorno nutricional.
- El cribado en cascada inversa ha demostrado ser una herramienta eficaz para identificar a las personas con riesgo cardiovascular elevado, que debe ser tenido en cuenta e implementado por los pediatras como disparador del contacto profesional con el médico tratante del adulto.
- Luego del tamizaje de los familiares de primer y segundo grado, las intervenciones deben focalizarse en la educación nutricional y en el trabajo interdisciplinario, que permitirán obtener una prevención más contundente y eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Matías-Pérez D, Pérez-Campos E, García-Montalvo I. Una visión genética de la hipercolesterolemia familiar. *Nutr Hosp* 32 (6):2421-26, 2015.
2. Corral P. Hipercolesterolemia familiar heterocigota. Revisión de las estrategias para su

- identificación y detección sistemática. *Insuf Card* 10 (3):126-131, 2015.
3. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 4 (4):214-225, 2007.
 4. McNeal CJ, Underland L, Wilson DP, Blackett PR. Pediatric lipid screening. *Clin Lipidol* 8(4):425-436, 2013.
 5. Marimón Blanch C, Feliu Rovira A, Rodríguez Borjabad C, Ibarretxe Gerediaga D, Porcar Cardona I, Masana Marín L y col. Hipercolesterolemia familiar: cribado, diagnóstico y tratamiento en la infancia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 7(1):38-47, 2016.
 6. Mata P, Alonso R, González-Juanatey JR, Badimón L, Ruiz A, Muñoz MT, et al. Diagnóstico y tratamiento de la Hipercolesterolemia Familiar en España: Documento de Consenso. *Aten Primaria* 47(1):56-65, 2015.
 7. Maldonado Saavedra O, Ramírez Sánchez I, García Sánchez J, Ceballos Reyes G, Méndez Bolaina E. Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas. *Rev Mex Cienc Farm* 43(2):7-22, 2015.
 8. Furgione A, Sánchez D, Scott G, Luti Y, Arraiz N, Bermúdez V, Velasco M. Dislipidemias primarias como factor de riesgo para la enfermedad coronaria. *Rev Latinoam Hipertens* 4:18-25, 2009.
 9. Mata N, Alonso R, Badimón L, Padró T, Fuentes F, Muñiz O, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis* 10(94), 2011.
 10. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Childparent screening for familial hypercholesterolaemia: Screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ* 335:599, 2007.
 11. 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 192-224, 2013.
 12. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents. Report, Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary. *Pediatrics* 128:213, 2011.
 13. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Schreier L, Corral P, Aimone D et al. Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Hipercolesterolemia Familiar. Elaborado por la Sociedad Argentina de Lípidos 1-51, 2014.
 14. World Health Organization. *Familial Hypercholesterolaemia (FH): Report of a second WHO consultation.* Ginebra; 1999.
 15. Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D y Masana L. Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: una realidad oculta. *Clin Investig Aterocler* 29(3):129-140, 2017.
 16. Watts G, Gidding S, Wierzbicki A, Toth P, Alonso R, Brown W, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 171(3):309-325, 2014.
 17. Nordestgaard B, Chapman M, Humphries S, Ginsberg H, Masana L, Descamps O, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 34(45):3478-3490, 2014.
 18. Araujo MB. Hipercolesterolemia Familiar. Enfoque desde la Pediatría. *Medicina Infantil* 26(3):287-295, 2019.
 19. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, et al. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med* 375:1628-1637, 2016.
 20. Stoll M, Dell' Oca N. Genética de la hipercolesterolemia familiar. *Rev Urug Cardiol* 34(3):239-259, 2019.
 21. Robledo J, Siccardia L, Gallindob M y Bangdiwala S. Hipercolesterolemia en los padres e historia clínica familiar como predictores de hipercolesterolemia en los hijos. *Arch Argent Pediatr* 117(1):41-47, 2019.
 22. Najam O, Ray KK. Familial Hypercholesterolemia: a Review of the Natural

History, Diagnosis, and Management. *Cardiol Ther* 4(1):25-38, 2015.

23. Corredor Andrés B, Güemes M, Muñoz Calvo MT. Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: cribado, diagnóstico y tratamiento. *Pediatr Integral* 24(3):166-173, 2020.

24. Civeira F y Plana N. Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota en la infancia y la adolescencia: un problema no resuelto. *Rev Esp de Cardiol* 70(6):423-444, 2017.

25. de Ferranti SD. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: A clinical perspective. *J Clin Lipidol* 9(5):11-19, 2015.

26. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñoz O, Díaz-Díaz JL et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 35:2133-2144, 2017.

27. Gómez Nario O, Fernández-Britto Rodríguez J, Núñez Garcé M, Meneau Peña T, Ferrer Arocha M, Mígueles Nodarse R et al. Factores de riesgo aterogénico en una población de adultos mayores. *Rev Cubana Enfermer* 21(3):1-1, 2005.

28. Robledo J, Siccardi L. Relación entre factores genéticos y medioambientales y la hipercolesterolemia en niños. *Arch Argent Pediatr* 114(5):419-425, 2016.

29. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo L et al. Cocientes lipoproteicos: significado fisiológico y utilidad clínica de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 22(1):25-32, 2010.

30. Acevedo M, Krämer V, Tagle R, Corbalán R, Arníz P, Berríos X, et al. Relación colesterol total a HDL y colesterol no HDL: los mejores indicadores lipídicos de aumento de grosor de la íntima media carotídea. *Rev Med Chile* 140(8):969-976, 2012.

El colesterol remanente, no el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad, se asocia con mayor incidencia de enfermedad cardiovascular

Remaining cholesterol, not low-density lipoprotein cholesterol, is associated with a higher incidence of cardiovascular disease

Dr. Carlos Tapia¹, Dr. Juan Patricio Nogueira²

¹ Especialista en Medicina Familiar y General. Maestrando en Nutrición Médica y Diabetología, UCC

² Investigador adjunto del CONICET, Facultad de Ciencias de la Salud

El trabajo publicado por Castañer y col. se basó en el estudio de cohorte y observación PREDIMED.¹

El estudio Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) es un ensayo multicéntrico español, en el que los participantes fueron asignados aleatoriamente a una de tres dietas: una dieta mediterránea suplementada con aceite extra virgen de oliva (n = 2380), una dieta mediterránea suplementada con frutos secos (n = 2270) o una dieta control (n = 2251). El objetivo del estudio fue evaluar la relación de los remanentes de colesterol (RC) con los eventos cardiovasculares.¹

Las concentraciones de los RC fueron de 25.7 ± 11.4 mg/dl y no se observaron diferencias entre los grupos de intervención. Esta distribución fue similar entre hombres y mujeres, pero se diferenció en cuanto al índice de masa corporal y el estado diabetológico.

En cuanto a los parámetros lipídicos, los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta (HDLc) y de baja densidad LDLc no se vincularon con eventos adversos cardiovasculares graves (EACG)

en esta población; en cambio, las concentraciones de triglicéridos y de colesterol no asociado con HDL (no HDLc) se asociaron con riesgo de EACG del 4% y 5%, respectivamente, por cada 10 mg/dl de incremento. Los RC se relacionaron con un 21% de aumento de riesgo por cada 10 mg/dl de incremento.

En cuanto a la contribución que hacen los RC al riesgo residual por nivel de LDLc, donde el punto de corte de alteración correspondió al percentil 75 (30 mg/dl aproximadamente) y para el HDLc, los niveles altos se definieron de manera convencional como 100 mg/dl para esta cohorte, se obtuvieron cuatro combinaciones posibles: LDLc < 100 mg/dl y RC < 30 mg/dl; LDLc < 100 y RC > 30 mg/dl; LDLc > 100 mg/dl y RC < 30 mg/dl; LDLc > 100 mg/dl y RC > 30 mg/dl. La presencia de valores de RC > 30 mg/dl y de LDLc < 100 mg/dl se asoció con un *hazard ratio* (HR) de 2.68; la combinación de RC > 30 mg/dl y LDLc > 100 mg/dl se relacionó con un HR de 1.89. En cambio, en las combinaciones en las que los valores de RC estuvieron por debajo del valor de corte de 30 mg/dl, no se halló significación

Recibido en marzo de 2021 – Aceptado en abril de 2021
Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

Correspondencia:
Dr. Juan P. Nogueira. e-mail: nogueirajuanpatricio@gmail.com

estadística.

COMENTARIOS

Los RC representan el contenido de colesterol asociado con lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de densidad intermedia (IDLc) en estado de ayunas y el contenido de colesterol de quilomicrón en estado posprandial. Los RC son extremadamente aterogénicos, en gran parte debido a su tamaño pequeño y el contenido de colesterol esterificado encargado de producir inflamación en la pared arterial.

En el *Copenhagen City Heart Study*, los RC han mostrado mayor riesgo cardiovascular que el LDLc; parte de la explicación se debe a que no necesitan ser oxidados como en el LDLc para incorporarse en los macrófagos y producir citoquinas proinflamatorias.²

Los RC junto con los triglicéridos son los responsables del mayor riesgo cardiovascular,

en comparación con la concentración de LDLc. Esto se correlacionó en estudios de aleatorización mendeliana y en ensayos epidemiológicos en el período posprandial.³

BIBLIOGRAFÍA

1. Castañer O, Pintó X, Subirana I, Amor AJ, Ros E, Hernáez Á, et al. Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 76(23):2712-2424, 2020.
2. 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.
3. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 298(3):299-308, 2007.

Reglamento de publicaciones

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

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

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

SECCIÓN I

a) Tipo de estudios

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

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

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

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

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

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

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

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

b) Duplicación de una publicación

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

c) Privacidad de los pacientes

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

d) Autoría

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

e) Arbitraje

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

SECCIÓN II

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Carta de presentación

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

Manuscrito

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

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

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

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

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

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

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

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

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