

Ensayo aleatorizado ciego-sencillo sobre los efectos de las vitaminas C y E en la hipercolesterolemia familiar

L. Aldámiz-Echevarría^a, J. Dalmau^b, J.A. Prieto^a, F. Andrade^a, P. Sanjurjo^a, J. Elorz^a y J. Rodríguez-Soriano^a

^aDivisión de Metabolismo. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces y Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco. Baracaldo.

^bDivisión de Nutrición y Metabolismo. Hospital Infantil La Fe. Valencia. España.

Introducción

El objetivo de este trabajo ha sido evaluar el efecto de la administración de las vitaminas antioxidantes C y E sobre la dislipemia, la composición de los ácidos grasos en plasma y los marcadores bioquímicos de inflamación en niños afectados de hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigótica.

Pacientes

Cuarenta niños de ambos sexos afectados de HF heterocigótica, de edades comprendidas entre 2 y 18 años, y con valores de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) en plasma superiores a 160 mg/dl.

Métodos

Estudio aleatorizado longitudinal abierto de un año de duración. Todos los niños siguieron una intervención dietaria de acuerdo con las guías National Cholesterol Education Program (NCEP-1) y fueron aleatorizados en 2 grupos. El primer grupo (n = 21), recibió una terapia con vitamina C (500 mg dos veces al día) y vitamina E (400 U/día). Un segundo grupo (n = 19) no recibió terapia alguna con vitaminas.

Resultados

Los pacientes que recibieron vitaminas antioxidantes presentaron un aumento significativo en los niveles de ácido linoleico (18:2 ω-6) en plasma y un descenso significativo en el índice de deficiencia de ácidos grasos esenciales (Mead/araquidónico: 20:3 ω-9/20:4 ω-6). No se observaron diferencias significativas en el perfil lipídico en plasma, moléculas de adhesión o proteína C reactiva.

Conclusiones

La terapia con vitaminas antioxidantes en niños con HF heterocigótica muestra modificaciones del perfil de ácidos

grasos que son independientes del grado de dislipemia y podría representar un indicador de disminución de riesgo cardiovascular.

Palabras clave:

Hipercolesterolemia familiar. Ácido linoleico. Vitamina C. Vitamina E. Niños.

A RANDOMIZED SINGLE-BLIND TRIAL OF THE EFFECTS OF VITAMINS C AND E IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Introduction

The aim of this study was to evaluate the effect of antioxidant vitamin C and E administration on dyslipidemia, plasma fatty acid composition, and biochemical inflammatory markers in children with heterozygous familial hypercholesterolemia (FH).

Patients

Forty girls and boys with heterozygous FH, aged between 2 and 18 years, and with plasma low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol levels higher than 160 mg/dl were studied.

Methods

We performed an open longitudinal randomized trial over a 1-year period. All children followed a dietary intervention according to the National Cholesterol Education Program (NCEP)-1 guidelines and were randomized into two groups. One group (n = 21) received therapy with vitamin C (500 mg twice a day) and vitamin E (400 IU per day). A second group (n = 19) did not receive vitamin therapy.

Correspondencia: Dr. L. Aldámiz-Echevarría.
Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces.
Pl. de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo. España.
Correo electrónico: kaldamiz@hcr.uosakidetza.net

Recibido en abril de 2006.
Aceptado para su publicación en mayo de 2006.

Results

In patients receiving antioxidant vitamins, plasma linoleic acid levels (18:2 ω -6) significantly increased and the essential fatty acid deficiency ratio significantly decreased (Mead/arachidonic acid: 20:4 ω -6/20:3 ω -9). No significant differences were observed in plasma lipid profile, adhesion molecules, or reactive C protein.

Conclusions

Antioxidant vitamin therapy in children with heterozygous FH modifies the plasma fatty acid profile. These modifications are independent of the degree of dyslipidemia and may represent an indicator of reduced cardiovascular risk.

Key words:

Familial hypercholesterolemia. Linoleic acid. Vitamin C. Vitamin E. Children.

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia durante la niñez es el principal factor para el desarrollo de arteriosclerosis en la edad adulta. La hipercolesterolemia familiar (HF) es una alteración hereditaria autosómica dominante de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL), caracteriza por concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol LDL (c-LDL) y colesterol total. La clínica de la HF heterocigótica también incluye alteraciones en la distribución de la grasa corporal, niveles bajos en plasma de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), respuesta alterada a los triglicéridos, trastornos de coagulación y un riesgo significativamente superior de desarrollar complicaciones cardiovasculares tempranas¹. Uno de los primeros signos de arteriosclerosis es la presencia de disfunción endotelial, que da lugar a una disminución de la distensibilidad vascular². Este empeoramiento de la capacidad de dilatación vascular con el flujo sanguíneo es más pronunciada en niños afectados de HF cuyos padres tienen una historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura³. La presencia de marcadores bioquímicos de inflamación (citocinas, moléculas de adhesión, proteína C reactiva [CRP], inhibidores del óxido nítrico [NO], etc.) tienen valor predictivo sobre el riesgo cardiovascular⁴.

Existe el consenso de que la intervención terapéutica en niños afectados de HF debe ser empezada a una edad temprana. Las guías del American National Cholesterol Education Program sugieren una dieta apropiada, y que el comienzo de la terapia con fármacos debe ser valorado a partir de los 10 años de edad si los valores de c-LDL \geq 190 mg/dl, o \geq 158 mg/dl en presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, como historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura. Las estatinas son los fármacos más eficientes, y su acción beneficiosa se produce tanto por su capacidad para disminuir las concentraciones de colesterol, como por sus efectos antioxidantes^{5,6}. Recientemente, se ha puesto de manifiesto el potencial valor terapéutico de las vitaminas antioxidantes para la protección contra la aterosclerosis^{7,8}.

El objetivo del presente trabajo es la evaluación del efecto de la administración de las vitaminas C y E sobre la dislipemia, composición de los ácidos grasos y los marcadores bioquímicos de inflamación en niños afectados de hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

El estudio se realizó en el Hospital de Cruces de Bilbao y La Fe de Valencia. Participaron en el estudio 40 niños de ambos sexos afectados de hipercolesterolemia familiar, que se caracterizaba por tener valores de c-LDL $>$ 130 mg/dl, y uno de los padres diagnosticado con la enfermedad. El criterio de inclusión comprendía solamente a niños entre 2 y 18 años de edad con valores de c-LDL $>$ 160 mg/dl, peso corporal situado entre los percentiles 10-95, ausencia de síntomas clínicos previos a la terapia, y uno de los padres obligatoriamente afectado por la enfermedad. El criterio de exclusión era el diagnóstico de HF homocigótica o la incapacidad de asegurar el seguimiento clínico.

Este estudio fue revisado y aprobado por el comité ético del Hospital, y además se obtuvo consentimiento informado de los niños o los tutores. Los procedimientos seguidos estaban de acuerdo con las normas éticas del comité de investigación y de la declaración de Helsinki de 1975, con la revisión de octubre de 2000.

Protocolo del estudio

Se realizó un ensayo aleatorizado longitudinal. La duración del estudio fue de un año. Todos los niños incluidos en el ensayo siguieron una intervención dietética de acuerdo con las guías National Cholesterol Education Program (NCEP-1) durante un período mínimo de 6 meses. Después de este período, y manteniendo el mismo tipo de dieta, se aleatorizó a los pacientes en 2 grupos. El primer grupo (7 niños y 14 niñas), denominado V, con una mediana de edad de 10 años (rango: 5-16 años), recibió terapia con vitaminas (vitamina C, 500 mg dos veces al día y vitamina E, 400 U/día). Un segundo grupo (8 niños y 11 niñas), denominado C, con una mediana de edad de 10 años (rango: 5-12 años), no recibió ninguna terapia con vitaminas.

Métodos

Las determinaciones bioquímicas se realizaron en sangre extraída por la mañana en ayunas. Las muestras de sangre se enfriaron en un baño de hielo y se centrifugaron inmediatamente a 1.000 g durante 5 min a 4 °C. El plasma se almacenó en alícuotas a -30 °C hasta la realización de los análisis, normalmente al cabo de pocos días.

El colesterol total y los triglicéridos se determinaron por métodos colorímetros enzimáticos. El colesterol de las li-

poproteínas de alta densidad (c-HDL) se midió en el sobrenadante tras la precipitación de las lipoproteínas apo B (quilomicrones), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y LDL con ácido fosfotungsténico e iones de magnesio. Las lipoproteínas A1 y B se determinaron mediante inmunoturbidimetría, y los valores de c-LDL se calcularon aplicando la fórmula de Friedelwald.

Por otra parte, la glucosa y la insulina se midieron utilizando técnicas normalizadas de laboratorio. El índice HOMA de resistencia a la insulina se calculó mediante la fórmula siguiente: glucemia (mg/dl)/18 × insulinemia (μ U/ml)/22,5. Este índice posee una buena correlación con el método utilizado normalmente para la medida de resistencia a la insulina, mediante la técnica de clamp euglicémico-hiperinsulinémico.

La actividad del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) en plasma se determinó mediante un ensayo cromogénico (PAI-Chromogen - Diagnostica Stago®). El valor de referencia para los niños españoles es de 8 ± 8 (mediana 5) U/ml. En nuestro laboratorio, el percentil 97 en niños normales se estableció en 20 U/ml. La CRP se determinó mediante nefelometría realizada con látex (NA latex CRO, Behring). Más del 90% de los niños normales poseían valores por debajo del límite de detección de 2,1 mg/l.

La vitamina E, α -tocoferol, se separó del plasma desproteinizado mediante extracción con hexano, utilizando acetato de tocoferol como patrón interno (Sigma). La técnica de análisis empleada fue la cromatografía en fase líquida de alta resolución (Agilent Technologies 1100 Series, CA, USA) con detección fotométrica (294 nm) utilizando metanol a un flujo de 1,1 ml/min como fase móvil y una columna C18 Nucleosil $15 \times 0,4$ cm y 5μ m de diámetro de partícula (Teknokroma).

La concentración en suero de molécula de adhesión vascular tipo 1 (VCAM-1) soluble (sCD 106) se determinó mediante un método de análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) utilizando anticuerpos monoclonales.

Los ácidos grasos plasmáticos, una vez extraídos del plasma con tolueno-metanol (4:1, v:v), se transmetilaron según Lepage y Roy⁹, usando ácido tridecanoico como patrón interno. Los ésteres metílicos de los ácidos grasos se separaron y cuantificaron utilizando un cromatógrafo de gases Hewlett Packard GC 5890 con detector de ionización de llama. La columna capilar utilizada fue SP 2330 (30 m × 0,25 mm, 0,20 mm) (Supelco Company, Bellefonte, PA, USA). La temperatura inicial del horno fue 80 °C, se mantuvo durante 1 min. Después se aumentó hasta 140 °C a una velocidad de 50 °C/min, y posteriormente hasta 190 °C a 5 °C/min, manteniéndose durante 5 min a esa temperatura. Finalmente se aumentó hasta 215 °C a la misma velocidad y se mantuvo isotérmicamente durante 15 min. La temperatura del inyector y el detector fue 250 °C. El gas portador fue helio a una presión de 0,5 ba-

res. La identificación de los ácidos grasos se realizó por comparación con patrones comerciales (Nu Chek, Elysian, MN, USA) y la cuantificación se llevó a cabo mediante integración electrónica.

Los resultados de los ácidos grasos se expresaron como porcentaje en peso. Se agruparon en saturados (AGS) (14:0, 16:0, 17:0, 18:0, 22:0 y 24:0), monoinsaturados (AGMI) (14:1 ω -9, 16:1 ω -7, 18:1 ω -9 y 24:1 ω -9), poliinsaturados ω -6 (AGPI ω -6) (18:2 ω -6, 18:3 ω -6, 20:3 ω -6, 20:4 ω -6, 22:4 ω -6 y 22:5 ω -6), poliinsaturados de larga cadena ω -6 (LCP ω -6) (20:3 ω -6, 20:4 ω -6, 22:4 ω -6 y 22:5 ω -6), AGPI ω -3 (18:3 ω -3, 20:5 ω -3, 22:5 ω -3 y 22:6 ω -3) y LCP ω -3 (20:5 ω -3, 22:5 ω -3 y 22:6 ω -3). El cociente producto/precursor se utilizó para calcular la actividad de las enzimas involucradas en el metabolismo de los ácidos grasos: Δ 6-desaturasa (18:3 ω -6/18:2 ω -6), y Δ 5-desaturasa (20:4 ω -6/20:3 ω -6). Se determinó el índice de deficiencia en ácidos grasos esenciales mediante el cociente 20:3 ω -9 (ácido Mead)/20:4 ω -6 (ácido araquidónico).

Análisis estadístico

La asignación aleatoria del tratamiento se realizó con el programa C4-SDP. El análisis estadístico fue llevado a cabo utilizando el programa estadístico SPSS Versión 9.0.1. Los resultados fueron expresados como medias \pm desviación estándar (DE). La significación estadística se estableció utilizando el test de la t de Student. Se evaluó la distribución de normalidad y homogeneidad de las varianzas entre los grupos para todas las variables (test de Levene y Shaphiro-Wilk). Si la distribución no era normal, se realizó una transformación logarítmica, siendo con posterioridad los resultados retransformados, expresándose como medias geométricas. Un modelo general lineal univariante fue utilizado para controlar las diferencias de los niveles basales, que a pesar de la aleatorización, existía en algunas variables entre los grupos que habían tomado vitaminas o placebo. Las diferencias se consideraron significativas si el valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Parámetros bioquímicos plasmáticos

En la tabla 1 se muestran los valores plasmáticos iniciales y finales para el perfil lipídico, VCAM, CRP, insulina, índice HOMA, PAI-1 y vitamina E. Al comienzo del estudio, la única diferencia entre grupos era la concentración de apolipoproteína B, que era significativamente superior en el grupo V ($150,6 \pm 28,1$ mg/dl) que en el grupo C ($132,6 \pm 22,8$ mg/dl; $p < 0,05$). Al final del estudio, los pacientes del grupo V mostraron un descenso significativo en la concentración de apolipoproteína B ($150,6 \pm 28,1$ frente a $138,5 \pm 24,4$; $p < 0,05$). Además, el grado de cambio fue diferente en el grupo V ($-10,73 \pm 16,62$ mg/dl) que en el grupo C ($3,10 \pm 15,77$ mg/dl; $p < 0,012$).

TABLA 1. Parámetros bioquímicos plasmáticos

| Parámetro | Grupo | Valores iniciales (media ± DE) | | Valores finales (media ± DE) | |
|---------------------------|-------|--------------------------------|--|------------------------------|--|
| | | | | | |
| Colesterol total (mg/dl) | V | 276,6 ± 35,8 | | 272,8 ± 39,1 | |
| | C | 266,5 ± 38,1 | | 265,3 ± 46,1 | |
| c-LDL (mg/dl) | V | 201,9 ± 33,3 | | 200,4 ± 39,3 | |
| | C | 196,2 ± 37,9 | | 198,6 ± 39,2 | |
| c-HDL (mg/dl) | V | 59,4 ± 14,6 | | 55,6 ± 15,7 | |
| | C | 58,0 ± 8,9 | | 51,4 ± 12,6 | |
| Triglicéridos (mg/dl) | V | 68,5 ± 21,6 | | 80,4 ± 39,7 | |
| | C | 58,7 ± 17,7 | | 73,3 ± 19,4 | |
| Apolipoproteína A (mg/dl) | V | 142,9 ± 38,3 | | 145,3 ± 24,8 | |
| | C | 140,7 ± 20,3 | | 138,2 ± 26,0 | |
| Apolipoproteína B (mg/dl) | V | 150,6 ± 28,1** | | 138,5 ± 24,4** | |
| | C | 132,6 ± 22,8* | | 135,7 ± 15,9 | |
| VCAM (ng/ml) | V | 879,3 ± 408,4 | | 787,4 ± 335,3 | |
| | C | 945,3 ± 456,1 | | 837,3 ± 282,7 | |
| CRP (mg/dl) | V | 0,14 ± 0,18 | | 0,23 ± 0,07 | |
| | C | 0,11 ± 0,17 | | 0,29 ± 0,12 | |
| Insulina (μU/ml) | V | 20,0 ± 9,1 | | 17,3 ± 5,1 | |
| | C | 19,5 ± 5,5 | | 20,0 ± 6,7 | |
| PAI-1 (U/ml) | V | 15,8 ± 3,1 | | 15,3 ± 3,8 | |
| | C | 16,7 ± 4,5 | | 17,8 ± 5,5 | |
| Vitamina E (μg/ml) | V | 37,1 ± 10,8 | | 43,6 ± 13,6* | |
| | C | 35,4 ± 6,3 | | 31,3 ± 10,2* | |

*Comparación entre los grupos V y C ($p < 0,05$).

**Comparación entre los valores inicial y final ($p < 0,01$).

DE: desviación estándar; V: grupo que recibe terapia con vitaminas C y E; C: grupo que no recibe terapia con vitaminas; c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; VCAM: molécula de adhesión vascular; CRP: proteína C reactiva; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.

Composición de los ácidos grasos plasmáticos

En la tabla 2 se muestra el perfil de ácidos grasos inicial y final. Al comienzo del estudio, no se observan diferencias significativas entre los valores de los grupos V y C. Los valores finales mostraron un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas de ácido linoleico (18:2 ω-6) en el grupo V (33,3 ± 4,10 frente a 34,42 ± 3,48%; $p < 0,05$). Además, el grado de cambio fue diferente en el grupo V (1,42 ± 2,52) que en el grupo C (-0,91 ± 3,85; $p < 0,04$).

Los valores de ácido Mead (20:3 ω-9) fueron significativamente inferiores al final del estudio en el grupo V (0,10 ± 0,02%) que en el grupo C (0,14 ± 0,05%; $p < 0,01$). Este cambio inducía un descenso significativo en el índice de deficiencia de ácidos grasos esenciales (ácido Mead, 20:3 ω-9/ácido araquidónico, 20:4 ω-6) en el grupo que recibía vitaminas.

Modelo general lineal

Utilizando un modelo general lineal (tabla 3), se demostró que las variaciones entre los valores iniciales y finales del ácido linoleico (18:2 ω-6), ácido Mead (20:3 ω-9) y el cociente ácido Mead/ácido araquidónico (20:3 ω-9/20:4 ω-6) que se observaron en el grupo V son

TABLA 2. Composición de ácidos grasos en plasma

| Ácido graso | Grupo | Valores iniciales | | Valores finales | |
|-------------|-------|-------------------|-------|-----------------|-------|
| | | Media | DE | Media | DE |
| 14:0 | V | 0,56 | 0,26 | 0,63 | 0,33 |
| | C | 0,56 | 0,18 | 0,67 | 0,21 |
| 15:0 | V | 0,14 | 0,03 | 0,15 | 0,04 |
| | C | 0,14 | 0,04 | 0,14 | 0,04 |
| 16:0 | V | 18,73 | 1,31 | 19,27 | 1,14 |
| | C | 18,91 | 0,91 | 19,57 | 1,17 |
| 16:1 ω-7 | V | 1,14 | 0,58 | 1,12 | 0,41 |
| | C | 1,05 | 0,36 | 1,31 | 0,45 |
| 18:0 | V | 7,37 | 0,63 | 7,09 | 0,55 |
| | C | 7,32 | 0,52 | 6,97 | 0,65 |
| 18:1 ω-9t | V | 0,26 | 0,37 | 0,36 | 0,19 |
| | C | 0,29 | 0,35 | 0,48 | 0,27 |
| 18:1 ω-9 | V | 18,22 | 2,59 | 17,44 | 2,68 |
| | C | 18,13 | 2,53 | 18,16 | 2,02 |
| 18:1 ω-7 | V | 1,33 | 0,17 | 1,36 | 0,33 |
| | C | 1,35 | 0,17 | 1,33 | 0,39 |
| 18:2 ω-6 | V | 33,33 | 4,10 | 34,42* | 3,48 |
| | C | 33,11 | 4,29 | 32,15* | 3,27 |
| 18:3 ω-6 | V | 0,35 | 0,11 | 0,38 | 0,12 |
| | C | 0,41 | 0,17 | 0,47 | 0,23 |
| 18:3 ω-3 | V | 0,27 | 0,06 | 0,33 | 0,10 |
| | C | 0,31 | 0,12 | 0,28 | 0,07 |
| 20:3 ω-9 | V | 0,08 | 0,03 | 0,10** | 0,02 |
| | C | 0,09 | 0,04 | 0,14** | 0,05 |
| 20:3 ω-6 | V | 1,58 | 0,34 | 1,56 | 0,32 |
| | C | 1,71 | 0,29 | 1,78 | 0,39 |
| 20:4 ω-6 | V | 7,28 | 1,41 | 7,16 | 1,51 |
| | C | 7,18 | 1,24 | 7,17 | 1,22 |
| 20:5 ω-3 | V | 0,64 | 0,89 | 0,55 | 0,44 |
| | C | 0,76 | 0,72 | 0,57 | 0,29 |
| 22:5 ω-3 | V | 0,38 | 0,13 | 0,35 | 0,08 |
| | C | 0,38 | 0,15 | 0,39 | 0,09 |
| 22:6 ω-3 | V | 2,34 | 0,81 | 2,22 | 0,84 |
| | C | 2,56 | 0,95 | 2,45 | 0,83 |
| 20:3 ω-9/ | V | 0,012 | 0,004 | 0,014 ** | 0,003 |
| 20:4 ω-6 | C | 0,013 | 0,004 | 0,019 ** | 0,006 |

*Comparación entre los grupos V y C ($p < 0,05$).

**Comparación entre los valores inicial y final ($p < 0,01$).

DE: desviación estándar; V: grupo que recibe terapia con vitaminas C y E; C: grupo que no recibe terapia con vitaminas.

debidas solamente a la administración de vitaminas (dando un valor de 1 para los sujetos V y 0 para los pacientes C). La terapia con vitaminas explica el 29, 11 y 15% de la variación observada, respectivamente. El cambio entre los valores iniciales de apolipoproteína B dependía exclusivamente de los valores iniciales, sin ninguna influencia de las vitaminas antioxidantes.

DISCUSIÓN

La dieta baja en grasas recomendada a los niños con HF, en consonancia con las guías NCEP-1 (ingesta de grasa saturada, monoinsaturada y poliinsaturada alrededor del 10% de las calorías totales) puede mejorar el perfil li-

pídico plasmático, con un descenso moderado del c-LDL, pero sus efectos en la función endotelial son limitados¹⁰.

Engler et al¹¹ han comprobado que las vitaminas C y E son capaces de restaurar la función endotelial, sin efectos aparentes en los valores plasmáticos de CRP.

El presente trabajo presenta por primera vez los efectos de la terapia con vitaminas antioxidantes sobre las moléculas de adhesión y la composición de los ácidos grasos en niños con HF. La terapia con vitaminas antioxidantes no influyó significativamente en los lípidos plasmáticos, marcadores de inflamación o moléculas de adhesión, todos ellos factores involucrados en la patogénesis de la arteriosclerosis¹². En este sentido, nuestros resultados corroboran plenamente los hallazgos de un estudio previo que también mostraba que la suplementación a largo plazo con vitaminas E y C no tiene efectos detectables sobre los marcadores de la inflamación en pacientes sanos¹³.

Un hallazgo importante que se menciona era el aumento significativo de los valores plasmáticos de ácido linoleico observados en niños que reciben terapia con vitaminas. La composición de los ácidos grasos plasmáticos refleja la ingesta de grasa de la dieta, siendo así en especial en el caso del ácido linoleico¹⁴. No se observaron variaciones significativas entre grupos en el tipo de dieta, por lo que se puede concluir que los valores plasmáticos de ácido linoleico, como se demuestra por medio de análisis de regresión univariante, estaban fuertemente influenciados por la terapia con vitaminas. Sin embargo, la administración de vitaminas antioxidantes solamente explicaba el 29% de la variación observada, y otros factores tanto endógenos como exógenos pueden también tener un papel importante. Un factor de confusión es que la composición de ácidos grasos plasmáticos se presenta como porcentajes de ácidos grasos totales, por lo tanto un cambio en una dirección de un ácido graso específico será reflejado por su correspondiente cambio en otros ácidos grasos¹⁵.

Nuestros datos pueden tener consecuencias clínicas favorables, ya que se conoce que un incremento en el contenido plasmático de ácido linoleico está asociado a un riesgo menor de padecer un infarto de miocardio, cáncer o diabetes tipo 2^{16,17}. Los pacientes de mediana edad con proporciones de ácido linoleico plasmático, ácidos grasos ω -6, y especialmente AGPI en el tercil superior de la normalidad tienen hasta tres veces menos riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular que los que tienen valores en el tercil inferior¹⁸.

La insulinemia y glucemia en ayunas, índice de masa corporal (IMC) y la toma de alcohol y tabaco también se asocian con el perfil plasmático de ácidos grasos, y esta asociación es, al menos en parte, independiente de la ingesta dietaria de ácidos grasos¹⁹. Tal y como se muestra en el presente estudio, los posibles efectos beneficiosos de las vitaminas antioxidantes parecen ser independien-

TABLA 3. Modelo de regresión lineal

| Variable dependiente: valores finales de ácido linoleico (18:2 ω-6) | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|----------|
| | F | Eta² | p |
| Terapia con vitaminas | 7,396 | 0,198 | 0,011 |
| Variable dependiente: valores finales de ácido Mead (20:3 ω-9) | | | |
| | F | Eta² | p |
| Terapia con vitaminas | 3,602 | 0,107 | 0,05 |
| Variable dependiente: valores finales del cociente ácido Mead/ácido araquidónico (20:3 ω-9/20:4 ω-6) | | | |
| | F | Eta² | p |
| Terapia con vitaminas | 5,509 | 0,155 | 0,026 |

tes de una mejora en la resistencia a la insulina, como se deduce del IMC, la insulinemia en ayunas y el índice HOMA.

El efecto limitado de la vitamina E y otros antioxidantes orales para reducir una aterosclerosis ya establecida en humanos, de ningún modo invalidan el papel del estrés oxidativo en la biología vascular. El beneficio terapéutico en la población infantil afectada por HF puede ser muy diferente del obtenido en las personas mayores con la aterosclerosis ya establecida. En este punto, debemos mencionar un trabajo reciente en el que se analizan 9 cohortes, y que indica que las vitaminas antioxidantes, especialmente la vitamina C, tienen, de hecho, un efecto protector beneficioso²⁰.

Los mecanismos precisos que gobiernan los efectos beneficiosos de las vitaminas antioxidantes no están del todo claros. Los antioxidantes pueden proteger del estrés oxidativo a través de la conservación del NO mediante la eliminación de especies oxigenadas reactivas y la inhibición de la formación de LDL oxidadas²¹. Así mismo, la combinación de vitaminas C y E protege las células endoteliales del efecto citotóxico de LDL oxidado²². Aunque la disfunción endotelial, un signo precoz de aterosclerosis, no ha sido medida directamente²³, creemos que los cambios observados en la composición de los ácidos grasos plasmáticos, con el incremento de ácido linoleico y el descenso de ácido Mead y la relación Mead/araquidónico, pueden predecir una posible mejoría. Esto puede ser debido a una menor desviación del ácido araquidónico hacia productos proinflamatorios, como las prostaglandinas, con el resultado de una mayor disponibilidad del NO derivado del endotelio, y una mejoría secundaria en la distensibilidad vascular²⁴. La dosis de las vitaminas antioxidantes en el presente estudio fue idéntica a la recomendada por Engler et al¹¹, por lo tanto es probable que, si se les midiera, nuestros pacientes además presentarían una marcada mejoría en la distensibilidad vascular, un

signo temprano comúnmente aceptado de arteriosclerosis en niños²⁵.

Aunque la HF es una alteración monogénica, la mortalidad varía enormemente entre los pacientes adultos afectados²⁶. Factores de riesgo adicionales de enfermedad cardiovascular genéticos y ambientales pueden determinar la variable expresión de la enfermedad observada, y la identificación de estos factores podría conducir a una intervención más eficaz a una edad temprana. En este sentido, en un estudio de cohorte, se ha demostrado que el tabaco es el factor más relevante para predecir la aparición de daño cardiovascular en pacientes adultos con HF.

La concentración plasmática de c-LDL todavía representa el mayor parámetro biológico que indica que la intervención farmacológica debe comenzar²⁷, pero todavía no está claro a qué edad debe ser comenzada la terapia con estatinas en niños afectados de HF.

Se ha indicado que los pacientes pueden ser tratados con seguridad a partir de 10 años en adelante²⁸. Sin embargo, como los niños prepuberales con HF presentan ya disfunción endotelial a la edad de 5 años, el grosor de la íntima arterial es ya mayor de lo normal desde los 12 años²⁹, el comienzo de la terapia antes de los 10 años debe ser debatida y considerada. ¿Podría tener el tratamiento temprano con vitaminas antioxidantes un papel en la prevención y progresión cuando se administran en la fase inicial de la aterosclerosis? Según los datos presentados el beneficio parece limitado, probablemente la determinación de marcadores de más sensibilidad como los valores de CD40 pueden ser necesarios para contestar esta cuestión definitivamente.

En resumen, los resultados del ensayo aleatorizado ciego único sobre los efectos de las vitaminas antioxidantes en niños con HF muestran que esta terapia es seguida por un incremento de los valores plasmáticos de ácido linoleico y un descenso en el cociente ácido Mead/araquidónico, modificaciones del perfil de ácidos grasos que son independientes del grado de dislipemia y pueden ser indicadores relevantes de un menor riesgo cardiovascular. Sin embargo, la utilidad de la terapia con vitaminas antioxidantes a largo plazo en estos niños sigue sin estar determinada.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por el Gobierno Vasco (exp 20001101) y el Instituto de Salud Carlos III (Red Redemeth exp FIS C03/054).

BIBLIOGRAFÍA

- Hennermann JB, Herwig J, März W, Asskali F, Böhles HJ. Lipid and lipoprotein profiles in children with familial hypercholesterolemia: Effects of therapy. *Eur J Pediatr*. 1998;157:912-8.
- Verma S, Szmitko PE, Anderson TJ. Endothelial function: Ready for prime time? *Can J Cardiol* 2004;20:1335-9.
- Slyper AH. Clinical review 168: What vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3089-95.
- Böger PM, Bode-Böger S, Szuba A, Tsao P, Chan J, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998;98:1842-7.
- McCordle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: A multicenter randomized, placebo controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143:74-80.
- Shishehbor MH, Aviles RJ, Brennan ML, Fu X, Goormastic M, Pearce GL, et al. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy. *JAMA*. 2003;289:1675-80.
- Mietus-Snyder M, Malloy M. Endothelial dysfunction occurs in children with two genetic hyperlipidemias: Improvement with antioxidant vitamin therapy. *J Pediatr*. 1998;133:35-40.
- Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, Van Loon D, Milstien S, Koomans HA, et al. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia. A randomized placebo-controlled trial. *Circulation*. 1999;100:335-8.
- Lepage G, Roy CC. Direct transesterification of all classes of lipids in one step reaction. *J Lip Res*. 1986;27:114-21.
- Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, Van Horn LL, Kwitrovich PO Jr, Simons-Morton DG, et al. Long term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: Seven year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics*. 2001;107:256-64.
- Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Chiu EY, Schloetter MC, Paul SM, et al. Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial. *Circulation*. 2003;108:1059-63.
- Nawawi H, Osman NS, Annuar R, Khalid BA, Yusoff K. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-6 levels reflect endothelial dysfunction in patients with primary hypercholesterolemia treated with atorvastatin. *Atherosclerosis*. 2003;169:283-91.
- Bruunsgaard H, Poulsen HE, Pedersen BK, Nyyssonen K, Kaikkonen J, Salonen JT. Long-term combined supplementation with alpha-tocopherol and vitamin C have no detectable anti-inflammatory effects in healthy men. *J Nutr*. 2003;133:1170-3.
- Salo P, Viikari J, Hamalainen M, Lapinleimu H, Rauti T, Niinikoski, et al. Fatty acid composition of serum cholesterol esters as a reflector of low-saturated-fat, low-cholesterol diet in young children: The STRIP project. The Special Turku coronary Risk factor Intervention Project. *Acta Paediatr*. 2000;89: 399-405.
- Fielding BA, Frayn KN. Lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15:483-5.
- Djoussé L, Pankow JS, Eckfeldt HJ, Folsom AR, Hopkins PN, Province MA, et al. Relation between dietary linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:612-9.
- Wang L, Folsom AR, Zheng ZJ, Pankow JS, Eckfeldt JH for the ARIC Study Investigators. Plasma fatty acid composition and incidence of diabetes in middle-aged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:86-92.
- Laaksonen DE, Nyyssonen K, Niskanen L, Rissanen TH, Salonen JT. Prediction of cardiovascular mortality in middle-aged

- men by dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids. *Arch Intern Med.* 2005;165:193-9.
19. Ma J, Folsom AR, Shahar E, Eckfeldt JH, the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Plasma fatty acid composition as an indicator of habitual dietary fat intake in middle-aged adults. *Am J Clin Nutr.* 1995;62:564-71.
 20. Knekt P, Ritz J, Pereira MA, O'Reilly EJ, Augustsson K, Fraser GE, et al. Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: A pooled analysis of 9 cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1508-20.
 21. Ling L, Zhao SP, Gao M, Zhou QC, Xia B. Vitamin C preserves endothelial function in patients with coronary heart disease after a high fat meal. *Clin Cardiol.* 2002;25:219-24.
 22. Negre-Salvayre A, Mabile L, Delchambre J, Salvayre R. Alpha-tocopherol, ascorbic acid, and rutin inhibit synergistically the copper-promoted LDL oxidation and the cytotoxicity of oxidized LDL to cultured endothelial cells. *Biol Trace Elem Res.* 1995;47:81-91.
 23. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis? *Circulation.* 2004;109 Suppl II:27-33.
 24. Gale CR, Ashurst HE, Powers HJ, Martín CN. Antioxidant vitamin status and carotid atherosclerosis in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:402-8.
 25. Halcox JPJ, Deanfield JE. Endothelial cell function testing: How does the method help us in evaluating vascular status? *Acta Paediatr.* 2004;Suppl 446:48-54.
 26. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, De Meier PH, Smelt AH, Kastelein JJ. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolemia: Family tree mortality study. *BMJ.* 2001;322:1019-23.
 27. Hopkins PN, Stephenson S, Wu LL, Riley WA, Xin Y, Hunt SC. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2001;87:547-53.
 28. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, Trip MD, Bakker HD, Kastelein JJP. Familial hypercholesterolemia in children. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15:405-11.
 29. Wiegman A, De Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet.* 2004;363:369-70.