

Revista Argentina de
LÍPIDOS

Volumen 2 - Número 1 | AÑO 2018

Actividad de lipoproteína lipasa en el tejido adiposo epicárdico de pacientes con enfermedad coronaria: ¿Es determinante de la composición de las lipoproteínas de muy baja densidad circulantes?

Bioq. Magalí Barchuk, Dra. Verónica Miksztowicz, Bioq. Graciela López, Dra. María del Carmen Fernández Tome, Dr. Miguel Rubio, Dra. Laura Schreier, Dra. Gabriela Berg

Adaptación para la Argentina y validación del cuestionario para evaluar el conocimiento sobre la hipercolesterolemia familiar

Dr. Pablo Corral, Dr. Walter Masson, Dra. Laura Scheier, Dr. Augusto Lavalle Cobo, Dr. Gerardo Masson, Dra. Adriana Angel, Dr. Teo Epstein, Dr. Gustavo Calderon

Manejo del riesgo residual en la hiperlipidemia familiar combinada

Dra. María Florencia Decarlini, Dr. Juan Patricio Nogueira

Más allá del LDL-colesterol: rol de la inflamación en el desarrollo y complicaciones de la aterosclerosis

Dr. Alberto J. Lorenzatti

1

Volumen 2
Año 2018

Revista de la Sociedad Argentina de
LÍPIDOS

COMITÉ EDITORIAL

Directores

Cafferata, Alberto
Nogueira, Juan Patricio

Directores adjuntos

Corral, Pablo
Elikir, Gerardo
Masson, Walter

Directores asociados

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

Editores asociados

Berg, Gabriela
Brites, Fernando
Bañares, Virginia

Editores internacionales

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

Revista Argentina de Lípidos

Vol. 2 N° 1, año 2018

Propietario Editor Responsable

Sociedad Argentina de Lípidos

Directores

Cafferata Alberto
Nogueira, Juan Patricio

Domicilio legal

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

ISSN

2545-837X

Edición: Abril 2018

Ciudad de Córdoba

Editada por

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Arias 2624 (C1429DXT)

Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Tel.: 54 11 4702 1011

www.siic.salud.com

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

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

Índice

COMENTARIO DEL EDITOR	1	Dr. Alberto Cafferata
ARTÍCULO ORIGINAL	3	Actividad de lipoproteína lipasa en el tejido adiposo epicárdico de pacientes con enfermedad coronaria: ¿Es determinante de la composición de las lipoproteínas de muy baja densidad circulantes? <i>Bioq. Magalí Barchuk, Dra. Verónica Miksztowicz, Bioq. Graciela López, Dra. María del Carmen Fernández Tome, Dr. Miguel Rubio, Dra. Laura Schreier, Dra. Gabriela Berg</i>
ARTÍCULO ORIGINAL BREVE	10	Adaptación para la Argentina y validación del cuestionario para evaluar el conocimiento sobre la hipercolesterolemia familiar <i>Dr. Pablo Corral, Dr. Walter Masson, Dra. Laura Scheier, Dr. Augusto Lavalle Cobo, Dr. Gerardo Masson, Dra. Adriana Angel, Dr. Teo Epstein, Dr. Gustavo Calderon</i>
REVISIÓN	17	Manejo del riesgo residual en la hiperlipidemia familiar combinada <i>Dra. María Florencia Decarlini, Dr. Juan Patricio Nogueira</i>
ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA	31	Más allá del LDL-colesterol: rol de la inflamación en el desarrollo y complicaciones de la aterosclerosis <i>Dr. Alberto J. Lorenzatti</i>

Estimados Lectores

Este 2018 continúa la Revista Argentina de Lípidos, en su segundo año. Para este número, en un nuevo esfuerzo por continuar creciendo, hemos reunido material que seguro colmará las expectativas del lector.

Dado el éxito que hemos tenido hasta ahora, esperamos que prontamente seamos indexados para lograr así una llegada más significativa a la comunidad médica.

Cabe recordar que la Revista Argentina de Lípidos ofrece a los colegas interesados en publicar sus trabajos la posibilidad de hacerlo libremente.

Como novedad en lípidos, este año contamos con la presentación oficial de los estudios FOURIER y ODYSSEY, que evaluaron los fármacos evolucumab y alirucumab para el tratamiento de las dislipidemias. En un afán de lograr nuevos horizontes, ambos estudios han demostrado la eficacia de estas drogas en el tratamiento, dejando algunas preguntas en cuanto a su aplicación: a quién, cuándo y en qué circunstancias se obtiene el mayor beneficio con el uso de estos fármacos, lo que plantea una interesante situación que debatiremos intensamente durante nuestra próxima reunión anual.

Asimismo, se analizan otras entidades como la inflamación y su concausa o causa en la aparición de enfermedad vascular y los fármacos para su tratamiento, que arrojan resultados de interés, así como los nuevos hipoglucemiantes y sus mecanismos de mejora de la supervivencia del paciente con insuficiencia cardíaca.

En otro orden, los días 20 y 21 de septiembre próximo se llevará a cabo nuestra reunión anual, en ella volcaremos todo lo nuevo y lo conveniente para lograr que este encuentro sea de gran atractivo; esperamos contar con vuestra presencia.

Dr. Alberto Cafferata

*Director
Fundador*

Actividad de lipoproteína lipasa en el tejido adiposo epicárdico de pacientes con enfermedad coronaria: ¿Es determinante de la composición de las lipoproteínas de muy baja densidad circulantes?

Bioq. Magalí Barchuk,^{1,2} Dra. Verónica Mikszowicz,^{1,2,3} Bioq. Graciela López,^{1,2} Dra. María del Carmen Fernández Tome,⁴ Dr. Miguel Rubio,⁵ Dra. Laura Schreier,^{1,2} Dra. Gabriela Berg^{1,2,3}

Resumen

Introducción: El tejido adiposo epicárdico (TAE) es un tejido adiposo visceral, metabólicamente activo, cuyo aumento de volumen se asocia con mayor riesgo de enfermedad coronaria (EC). La lipoproteína lipasa (LPL) es la enzima encargada de hidrolizar los triglicéridos (TG) de los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Esta enzima es altamente regulada, tanto a nivel transcripcional como postraduccional, por lo que es condicionante de la composición y, en consecuencia, de la aterogenicidad de las lipoproteínas circulantes. Nuestro objetivo fue evaluar la actividad de la LPL en TAE de pacientes con EC y asociarla con las características de las VLDL circulantes de estos.

Materiales y métodos: En TAE y TA subcutáneo (TAS) de pacientes con EC (n = 39) y sin EC (grupo control, No EC, n = 24), se evaluó actividad de la LPL. En el suero se evaluó el perfil lipídico-lipoproteico, se aislaron las VLDL por ultracentrifugación y se caracterizaron por su composición lipídica y proteica.

Resultados: La actividad de la LPL en TAE de pacientes con EC fue mayor respecto del grupo No EC (p = 0.013). En cada grupo, la actividad de LPL fue mayor en TAE respecto de TAS (p < 0.001). No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a contenido lipídico ni proteico de las VLDL. Los TG (r = -0.529) y la masa de VLDL (r = -0.541), así como el índice TG/proteínas (r = -0.691), se asociaron en forma inversa a la actividad de LPL de TAE (p = 0.05), no así de TAS.

Conclusiones: El TAE de los pacientes con EC presenta mayor actividad de LPL. La actividad de LPL de TAE y no la de TAS contribuiría en la composición de VLDL circulante.

PALABRAS CLAVE: enfermedad coronaria, tejido adiposo epicárdico, lipoproteínas de muy baja densidad, resistencia a la insulina.

¹Universidad de Buenos Aires (UBA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Bioquímica Clínica, Cátedra de Bioquímica Clínica I. ²UBA, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC). ³UBA, CONICET, Facultad de Farmacia y Bioquímica. ⁴UBA, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Biología Celular y Molecular, Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas (IQIFIB), CONICET. ⁵UBA, Hospital de Clínicas José de San Martín, División de Cirugía Cardiovascular, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular, primera causa de muerte en el mundo occidental, constituye una de las enfermedades crónicas no transmisibles más representativa, cuya prevalencia aumenta en forma continua debido a factores de riesgo cardiometabólicos ligados al estilo de vida actual. Estos factores, en su mayoría modificables, incluyen entre otros la obesidad, la dislipidemia aterogénica y la resistencia a la insulina (RI). La obesidad se caracteriza por el aumento del tejido graso, cuya magnitud y distribución condicionan la salud de los individuos. El tejido adiposo (TA), especialmente el abdominal, es un órgano complejo, metabólicamente muy activo, capaz de producir distintas adipocitoquinas y hormonas, responsables de comorbilidades endocrino-metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2.

En los últimos años se ha propuesto al TA epicárdico (TAE) como nuevo factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular.¹ El TAE es un tipo de TA visceral, ubicado sobre el miocardio y alrededor de las arterias coronarias. Dado que no existe fascia ni tejidos similares que separen al TAE del miocardio y de los vasos coronarios, existiría una interacción entre estas estructuras, cuyo resultado es prácticamente desconocido. El TAE, al igual

Recibido en febrero de 2018 - Aceptado en marzo de 2018
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia

Prof. Dr. Gabriela Berg. E-mail: gaberg@ffyba.uba.ar

Abreviaturas: AG: ácidos grasos; EC: enfermedad coronaria
RI: resistencia a la insulina; LRT: lipoproteínas ricas en triglicéridos; LPL: lipoproteína lipasa; TA: tejido adiposo; TG: triglicéridos; TAE: tejido adiposo epicárdico; TAS: tejido adiposo subcutáneo; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

que el TA abdominal, es un órgano metabólicamente activo que produce distintas adipocitoquinas.² Dada la proximidad del TAE con la adventicia de las arterias coronarias y el miocardio subyacente y su irrigación por las mismas arteriolas coronarias, se ha sugerido que el TAE modularía la morfología y función cardiovascular a través de mecanismos paracrinos o vasocrinos.²

Se ha informado que el aumento de volumen del TAE favorecería la vulnerabilidad de la placa aterosclerótica, por lo que sería predictor de enfermedad coronaria (EC).³

En trabajos previos nuestro laboratorio abordó el estudio del comportamiento de metaloproteasas involucradas en el remodelamiento de la matriz extracelular del TAE en pacientes con EC.⁴

La expansión del TAE dependería del mayor flujo de ácidos grasos (AG) provenientes del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) o de los AG libres circulantes. El catabolismo de las LRT en el TA es críticamente determinado por la acción de la LPL; sin embargo, el mecanismo por el cual se regula la actividad de LPL en los diferentes tejidos, tanto en ayunas como en estado posprandial, es aún controvertido y en muchos aspectos desconocido.^{5,6} En el TA abdominal la actividad de la LPL está disminuida en estado de RI.⁷ Su comportamiento estaría regulado tanto a nivel traduccional (PPAR)^{8,9} como postraduccional (proteínas similares a la angiopoyetina [ANGPTL] y apoproteína [apo] CII/CIII).⁹ A su vez, es sabido que la insulina es un importante regulador de la síntesis y actividad de la enzima.⁹ Sin embargo, el comportamiento de la LPL en el TAE y su asociación con las características de las LRT circulantes en la EC es prácticamente desconocido.

Nuestra hipótesis de trabajo es que en pacientes con EC, la actividad de la LPL estaría alterada, lo cual favorecería la expansión del TAE, pudiendo ser en parte responsable de la composición lipídica de las LRT circulantes. En función de la hipótesis planteada, el objetivo del presente trabajo fue medir la actividad de la LPL en el TAE para verificar si la actividad de la enzima en pacientes con EC se encuentra alterada y si se asocia con la composición de las VLDL.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos

Se estudiaron hombres y mujeres adultos, reclutados en forma consecutiva, provenientes de la División Cirugía Cardíaca del Hospital de Clínicas, bajo la dirección del Dr. Miguel Rubio. Se conformaron dos grupos de pacientes, uno con diagnóstico de EC derivado a cirugía de *bypass* (n=39) y un grupo control (No EC) constituido por pacientes con indicación de cirugía cardiovascular no coronaria (reemplazo valvular, plástica mitral, tumores intracavitarios) con arterias coronarias angiográficamente normales (n = 24). En el momento del ingreso se recolectaron retrospectivamente los datos demográficos de factores de riesgo cardiovascular, medicación previa, datos clínicos, peso, altura y presión arterial. Se registraron datos de tabaquismo, tratamientos farmacológicos y otras enfermedades. Se excluyeron los individuos que consumieran más de 20 g/día de alcohol, que presentaran alteraciones tiroideas (TSH > 1.5 veces o uso de levotiroxina), renales (creatinemia > 1.5 mg/dl), aquellos sometidos a cirugía cardiovascular previa o con infecciones concomitantes (enfermedad de Chagas, VIH, serología positiva para hepatitis B o C). Se diagnosticó síndrome metabólico de acuerdo con los criterios establecidos por el *Adult Treatment Panel III*.¹⁰ El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas "José de San Martín". Los pacientes firmaron el consentimiento informado correspondiente y se respetó la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su última versión.

Medidas antropométricas

A todos los pacientes se los pesó con ropas livianas y sin calzado, se les midió su altura y se calculó el índice de masa corporal como peso (kg)/altura² (m²) para evaluar el grado de obesidad.

Obtención de muestras

Se obtuvieron muestras de suero y plasma después de 12 horas de ayuno, antes de la cirugía. Durante la cirugía, antes de realizar el procedimiento quirúrgico correspondiente, se obtuvieron muestras de TAE (0.1-1.0 g) provenientes de la región superior del ventrículo derecho; paralelamente se obtuvieron

muestras de TAS (≤ 2.0 g) de la región torácica. Las fracciones se conservaron en N₂ para las distintas determinaciones.

Procedimientos analíticos

A- En suero, se determinaron los niveles de glucemia, colesterol (C) total, triglicéridos (TG), HDL-C y LDL-C por métodos enzimático-colorimétricos de punto final (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania) en autoanalizador Cobas C-501. Además, se determinó TG/HDL-C como indicador secundario de resistencia a la insulina.

La separación de VLDL se llevó a cabo por ultracentrifugación secuencial preparativa.¹¹ En las VLDL aisladas se determinó el contenido de colesterol y TG, según métodos descriptos; fosfolípidos según el método de Fiske,¹² y proteínas, según Lowry.¹³ Se calcularon los índices TG/proteínas, lípidos/proteínas y colesterol/TG como estimadores de la composición lipídica de VLDL, además de la masa de VLDL como estimador del tamaño de la partícula.

B- La medida de la actividad TG-hidrolasa de la LPL se determinó por el método de Nilsson-Ehle,¹⁴ realizando previamente la extracción de la enzima del endotelio capilar del TA con *buffer* Krebs Ringer conteniendo 2.5 UI de heparina. La actividad de LPL se expresó como los moles de AG liberados por miligramo de tejido por hora.

Análisis estadístico

Los datos se expresaron como media \pm DS o mediana (rango) según su distribución fuera normal o no paramétrica, respectivamente. Las diferencias entre grupos se evaluaron utilizando la prueba de la *t* de Student o la prueba de Mann-Whitney, según la distribución de los datos.

Los análisis de Pearson o Spearman, para variables paramétricas o no paramétricas, se utilizaron para evaluar las correlaciones entre los distintos parámetros.

Para los diferentes análisis estadísticos se utilizaron el paquete estadístico SPSS 19.0 y el *software* GraphPad Prism 5.01. Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran las características clínico-bioquímicas de los pacientes con y sin EC. No hubo diferencias entre grupos en los parámetros estudiados, solamente se observó un mayor consumo de aspirina en los pacientes con EC, así como mayor grado de RI evaluado por medio del índice TG/HDL-C.

Tabla 1. Características clínico-bioquímicas de la población en estudio.

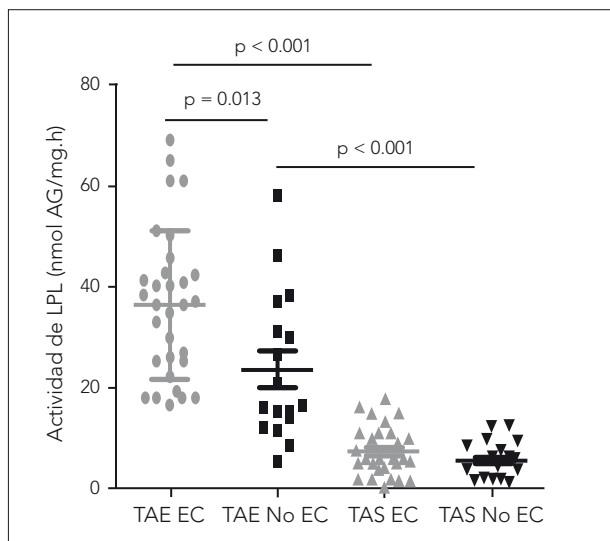
	No EC (n = 24)	EC (n = 39)
Edad (años)	69 \pm 9	66 \pm 10
M/H	7/17	10/29
PAS (mm Hg)	130 \pm 24	135 \pm 20
PAD (mm Hg)	74 \pm 14	73 \pm 11
IMC (kg/m ²)	27.6 \pm 3.8	26.8 \pm 2.9
HTA (%)	67	54
DLP (%)	25	29
Ex TBQ (%)	65	59
Estatinas (%)	74	76
IECA (%)	50	47
β -Bloqueantes (%)	50	76
Aspirina (%)	40	76*
TG	108 (34-200)	121 (51-284)
Colesterol total	187 (64-217)	135 (66-220)
LDL-C	121 (28-160)	100 (21-273)
HDL-C	35 \pm 7	31 \pm 8
C-No HDL	115 (36-183)	110 (33-227)
LRT	15 (6-47)	18 (2-75)
Glucosa	104 (88-158)	107 (72-200)
TG/HDL-C	3.1 (1.2-6.1)	3.9 (1.7-11.0) ^o

Los resultados se expresan como media \pm DS o mediana (rango). Los valores del perfil bioquímico se expresan en mg/dl. * $p = 0.01$, test χ^2 ; ^o $p = 0.05$, U de Mann-Whitney vs No EC.

M/H: mujeres/hombres, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, IMC: índice de masa corporal, HTA: hipertensión arterial, DLP: dislipidemia, TBQ: tabaquismo, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, LRT: lipoproteínas ricas en TG.

Los pacientes con EC presentaron mayor actividad de LPL en TAE respecto de los pacientes sin EC; a su vez, la actividad de LPL de TAE fue mayor que la de TAS en ambos grupos (Figura 1), aun luego

Figura 1. Actividad de lipoproteína lipasa (LPL) en TAE y TAS. La actividad de LPL fue menor en TAE de EC respecto a No EC, y mayor en TAE respecto de TAS en ambos grupos.



Referencias: LPL: lipoproteína lipasa, nmol AG/mg.h: nanomoles de ácidos grasos liberados por miligramo de tejido por hora, EC: enfermedad coronaria. Prueba de la t de Student.

Tabla 2. Composición lipídica-proteica e indicadores de las características de VLDL.

	No EC	EC
TG (mg/dl)	22 (3-43)	25 (5-82)
Colesterol (mg/dl)	7 (2-11)	10 (1-30)
Fosfolípidos (mg/dl)	2 (1-3)	2 (1-6)
Proteínas (mg/dl)	11 ± 5	14 ± 7
Masa de VLDL (mg/dl)	43 (11-75)	43 (10-140)
TG/Proteínas	1.8 ± 0.6	2.4 ± 1.3
Colesterol/TG	0.30 ± 0.07	0.30 ± 0.09
Lípidos/Proteínas	2.6 ± 0.7	3.6 ± 2.1*

Los resultados se expresan como media ± DS o mediana (rango) según su distribución.

*p = 0.07. Test t de Student. TG: triglicéridos.

de corregir por el consumo de aspirina (F = 5.85; p = 0.006) y por el grado de RI (F = 3.55; p = 0.039).

Al evaluar la composición de las VLDL separadas no se encontraron diferencias entre grupos de pacientes (Tabla 2). Para evaluar las características de las VLDL se calculó la masa y los índices TG/proteínas, lípidos/proteínas y colesterol/TG, observándose una tendencia a un mayor índice lípidos/proteínas en el grupo EC respecto del grupo No EC (Tabla 2).

Tabla 3. Correlaciones entre las características de VLDL circulantes y la actividad de LPL de TAE y TAS.

	Actividad de LPL	
	TAE	TAS
Triglicéridos	-0.529*	-0.123
Colesterol	-0.307	0.072
Fosfolípidos	-0.154	0.017
Proteínas	0.015	0.107
Masa de VLDL	-0.541*	-0.020
TG/Proteínas	-0.691*	-0.171
Colesterol/TG	0.069	0.315
Lípidos/Proteínas	-0.099	-0.136

Se muestran los valores de R. Los valores de lípidos, proteínas y masa de VLDL se expresan en mg/dl. La actividad de LPL se expresa en nmol AG/mg.h.

*p = 0.05. Correlación de Pearson o Spearman según corresponda.

Al estudiar la contribución de la LPL de los tejidos estudiados en la composición de VLDL, se observó que solo la LPL del TAE se asoció inversamente con los TG, la masa y el índice TG/proteínas de las VLDL (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran por primera vez que el TAE de pacientes con EC presenta mayor actividad de LPL que el de los pacientes sin EC, sin diferencias en el TAS entre grupos.

En los últimos años, la comunidad científica ha tratado de explicar la asociación entre el TAE expandido y la EC. Dada la proximidad del TAE con la adventicia de las arterias coronarias y el miocardio subyacente y su irrigación por las mismas arteriolas coronarias, se ha sugerido su posible papel en la patogénesis de la EC,¹⁵ a través de la secreción de distintas adipocitoquinas^{2,16} y la producción de AG libres¹⁷ que podrían actuar a través de mecanismos paracrinos (desde el TAE atravesando la pared coronaria por difusión) o vasocrinos (directamente del TAE vía *vasa vasorum* a la pared arterial¹⁵).

La expansión del TAE se asocia con distintos factores cardiometabólicos como la obesidad, la RI y la hipertrigliceridemia.¹⁸⁻²⁰ El estudio Framingham ha demostrado que la acumulación de TAE contribuye más significativamente al proceso de aterosclerosis

coronaria y al infarto agudo de miocardio que la obesidad abdominal.¹⁹ Sin embargo, los mecanismos involucrados en esta asociación son prácticamente desconocidos.

El fenómeno de aterosclerosis por “difusión de afuera hacia adentro” fue propuesto en 1989 ante la observación de la migración leucocitaria desde la adventicia hacia la íntima.²¹ Más recientemente, fueron los hallazgos de Mazurek y col.,² que describieron el aumento de expresión de la proteína quimioattractante de monocitos (MCP-1) y un mayor proceso inflamatorio en el TAE de pacientes con EC, los que despertaron el interés científico por este tejido. El estudio del TAE es aún controvertido, se ha descrito que presenta adipocitos más pequeños que el TAS,^{4,22} sin diferencias entre pacientes con EC y sin EC. Sin embargo, recientemente, otros autores describen aumento de tamaño de los adipocitos en TAE de pacientes con EC.²³ El TAE se caracterizaría por un aumento en la síntesis y el catabolismo de AG, por lo que ha sido propuesto como grasa “buffer” que sirve para proteger al corazón contra la esteatosis cardíaca generada por los AG libres.²⁴ Sin embargo, ante la expansión e inflamación del TAE, el “diálogo” entre ambos tejidos se alteraría con interacción entre adipocitoquinas proinflamatorias y el depósito de grasa intramiocárdica que también acompaña el proceso de RI.²⁵

La llegada de los AG hacia el TAE provendría del catabolismo de las LRT o de los AG libres circulantes. Nuestros resultados indican que la LPL del TAE intervendría activamente en la hidrólisis de los TG de las lipoproteínas circulantes, lo que promovería un mayor flujo de AG al TAE y, consecuentemente, su expansión. Llamativamente, el grupo EC presentó mayor actividad de LPL a pesar del mayor grado de RI de estos pacientes. Por lo tanto, en el TAE el comportamiento de la LPL, independiente del grado de RI, sugiere que otros posibles mecanismos, aún no dilucidados, sean reguladores de la actividad enzimática. Las ANGPTL, específicamente ANGPTL3, ANGPTL4 y ANGPTL8, han sido propuestas como inhibidoras fisiológicas de la LPL, dependiendo del tejido y del estado de ayunas o posprandial. La ANGPTL3 y la ANGPTL8 son factores circulantes, sintetizados en el hígado, y actúan de manera endocrina sobre la LPL del TA.⁵ La sobreexpresión de

ANGPTL8 se asocia con aumento de ANGPTL3⁵ e hipertrigliceridemia,²⁶ en tanto que en ratones carentes de esta proteína se observa aumento de actividad de LPL y TG plasmáticos disminuidos.²⁷ La ANGPTL4, sintetizada en adipocitos blancos en condiciones de ayuno, sería un inhibidor específico de la LPL del TA.²⁸ Pacientes con pérdida de la funcionalidad de ANGPTL4 presentan valores de TG plasmáticos disminuidos.²⁹ Es necesaria la realización de un mayor número de estudios para dilucidar la función fisiológica de las tres ANGPTL en la regulación de la actividad de la LPL.

Otros mecanismos reguladores de actividad de la LPL son los niveles circulantes de apoCII y A5 (activadoras) y CIII (inhibidora), contenidas en las LRT. La relación entre estas apoproteínas, dependiente del estado metabólico de los pacientes y de los distintos polimorfismos que pueden presentar, condiciona la actividad de la LPL y el catabolismo de las LRT.³⁰

Por otra parte, la expresión de la LPL podría estar regulada por los niveles de PPAR γ del TAE e indirectamente depender del tipo de AG presentes en el tejido. Se ha descrito que la cantidad y el tipo de AG dentro del TA juegan un papel fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis.³¹ La estimulación o inhibición de PPAR γ según el perfil de AG condicionaría también la actividad de LPL.

Una de las limitaciones del presente trabajo es el tamaño muestral, sin embargo, debe considerarse la dificultad de obtener TAE humano para su estudio molecular, lo cual hace novedoso al trabajo. A su vez, es de interés a futuro el estudio de la expresión de los reguladores mencionados anteriormente, objetivo en el cual nuestro grupo ya se encuentra trabajando.

CONCLUSIONES

En la EC la actividad aumentada de LPL en el TAE contribuiría a la expansión de este tejido favoreciendo el desarrollo de esta afección. La mayor actividad de esta enzima en el TAE podría contribuir a la composición de las LRT circulantes. Un mayor conocimiento del comportamiento de LPL de TAE aportaría evidencias para el desarrollo de nuevos agentes farmacológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J*. 2007; 153(6):907-17.
2. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003; 108(20):2460-6.
3. Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011; 43(12):1651-4.
4. Miksztowicz V, Morales C, Barchuk M, López G, Póveda R, Gelpi R, et al. Metalloproteinase 2 and 9 Activity Increase in Epicardial Adipose Tissue of Patients with Coronary Artery Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017; 15(2):135-143.
5. Zhang R. The ANGPTL3-4-8 model, a molecular mechanism for triglyceride trafficking. *Open Biol*. 2016; 6(4).
6. Dallinga-Thie GM, Kroon J, Borén J, Chapman MJ. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Remnants: Targets for Therapy? *Curr Cardiol Rep*. 2016; 18(7):67.
7. Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 297(2):E271-88.
8. Kersten S. Peroxisome proliferator activated receptors and lipoprotein metabolism. *PPAR Res*. 2008; 2008:132960
9. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1841(7):919-33.
10. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 17; 106(25):3143-421.
11. Schumaker VN, Puppione DL. Sequential flotation ultracentrifugation. *Methods Enzymol*. 1986; 128:155-70.
12. Fiske CH and Subbarow Y. *J. Biot. Chm.*, Vol. 66(375)-1925
13. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem* 1951; 193 pp. 265-75.
14. Nilsson-Ehle P, Ekman R. Rapid, simple and specific assay for lipoprotein lipase and hepatic lipase. *Artery* 1977; 3(3):194-209.
15. Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014; 12(1):31-42.
16. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, Blaha J, Anderlova K, Lacinova Z, et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(11):4620-7.
17. Dutour A, Achard V, Sell H, Naour N, Collart F, Gaborit B, et al. Secretory type II phospholipase A2 is produced and secreted by epicardial adipose tissue and overexpressed in patients with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(2):963-7.
18. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Positano V, Buzzigoli E, et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension* 2004; 44:127-33.
19. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 2009; 30:850-56.
20. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecchi E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5163-68.
21. Prescott MF, McBride CK, Court M. Development of intimal lesions after leukocyte migration into the vascular wall. *Am J Pathol*. 1989; 135(5):835-46.
22. Bambace C, Telesca M, Zoico E, Sepe A, Oliosio D, Rossi A, et al. Adiponectin gene expression and adipocyte diameter: a comparison between epicardial and subcutaneous adipose tissue in men. *Cardiovasc Pathol*. 2011; 20(5):e153-6.
23. Vianello E, Dozio E, Arnaboldi F, Marazzi MG, Martinelli C, Lamont J, et al. Epicardial adipocyte hypertrophy: Association with M1-polarization and toll-like receptor pathways in coronary artery disease patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016; 26(3):246-53.
24. Iacobellis G. Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol*. 2016; 27:13-8.
25. Cherian S, Lопасchuk GD, Carvalho E. Cellular cross-talk between epicardial adipose tissue and myocardium in relation to the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 15:303(8):E937-49.
26. Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2012; 424:786-92.
27. Wang Y, Quagliarini F, Gusarova V, Gromada J, Valenzuela DM, Cohen JC, et al. Mice lacking ANGPTL8 (betatrophin) manifest disrupted triglyceride

metabolism without impaired glucose homeostasis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2013; 110:16109-14.

28. Dijk W, Heine M, Vergnes L, Boon MR, Schaart G, Hesselink MK, et al. ANGPTL4 mediates shuttling of lipid fuel to brown adipose tissue during sustained cold exposure. *Elife* 2015; 4, e8428.

29. Romeo S, Yin W, Kozlitina J, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Hobbs HH, et al. Rare loss of function mutations in ANGPTL family members contribute to plasma triglyceride levels in humans. *J Clin Invest.* 2009; 119,70-9.

30. Yang G, Lei MM, Yu CL, Liu XX, An Z, Song CL. Apolipoprotein A5 and apolipoprotein C3 single nucleotide polymorphisms are correlated with an increased risk of coronary heart disease: a case-control and meta-analysis study. *Lipids Health Dis.* 2015; 14:113.

31. Hajar GR, Haefliger TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008; 29:2959-71.

Adaptación para la Argentina y validación del cuestionario para evaluar el conocimiento sobre la hipercolesterolemia familiar

Dr. Pablo Corral,¹ Dr. Walter Masson,² Dra. Laura Scheier,³ Dr. Augusto Lavallo Cobo,³ Dr. Gerardo Masson,³ Dra. Adriana Angel,³ Dr. Teo Epstein,³ Dr. Gustavo Calderon³

¹ Internista, Lipidólogo, Docente de la Facultad Medicina, Universidad FASTA, Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Farmacología. ² Médico Cardiólogo, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. ³ Consejo de Epidemiología y Prevención Vascular Dr. Mario Ciruzzi, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigótica (HFHe) es una enfermedad autosómica dominante, caracterizada por niveles elevados de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) desde el nacimiento y un riesgo muy alto de enfermedad arterial coronaria prematura.¹ Si no se trata, conduce a una enfermedad coronaria de inicio temprano. Los pacientes sin tratamiento con HF tienen un riesgo 20 veces mayor de eventos cardiovasculares.²

La prevalencia de HFHe es de aproximadamente 1 en 200/300, y el diagnóstico y el tratamiento tempranos pueden mejorar la morbilidad y la mortalidad por enfermedad cardiovascular.³ Existen varias herramientas disponibles para diagnosticar pacientes adultos con HFHe, como los criterios *Make Early Diagnosis to Prevent Death*,⁴ Simon Broome⁵ y *Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)*.⁶ Aunque todos estos pueden ayudar a detectar los casos de HFHe, los criterios DLCN se han utilizado ampliamente debido a su mayor sensibilidad. Se recomienda, además, ofrecer pruebas genéticas a los pacientes que han sido diagnosticados clínicamente para confirmar el diagnóstico y para ayudar a la detección de los miembros de la familia con ese cuadro.⁷

Se estima que menos del 25% de los pacientes con HFHe son reconocidos y diagnosticados a nivel global, con importantes diferencias en países con programas sistematizados de detección (Holanda, España, Dinamarca).⁸

La detección en cascada busca identificar familiares de primer grado de pacientes con mutación monogénica que también pueden tener HFHe.

Es primordial formular estrategias para mejorar el reconocimiento temprano y el diagnóstico de la HFHe; se debe evaluar el nivel actual de comprensión y conocimiento del cuadro por parte de los médicos especialistas en cardiología.

El objetivo del presente estudio es evaluar un instrumento previamente descrito -cuestionario-⁹⁻¹¹ utilizado para valorar el grado de conocimiento que poseen los profesionales médicos cardiólogos en la Argentina acerca de la HFHe. Dado que esta herramienta fue diseñada para su aplicación en otra región del mundo, en idioma inglés, es necesario realizar una adaptación cultural a nuestro medio (adaptación transcultural) y evaluar sobre esta base la validez (propiedades psicométricas) de dicho instrumento.

Recibido en febrero de 2018 – Aceptado en marzo de 2018
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia
Dr. Pablo Corral. E-mail: drpablocorral@gmail.com

Consideraciones éticas: El estudio contempló la firma de un consentimiento informado y se realizó siguiendo las recomendaciones en investigación médica sugeridas por la Declaración de Helsinki, las Guías de Buena Práctica Clínica y las normativas éticas vigentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

El primer paso en el proceso de adaptación transcultural fue la traducción del instrumento original, previa autorización por parte de los autores. Se evaluaron los 24 ítems del documento original. Se utilizaron dos traducciones hechas por traductores bilingües independientes cuya lengua materna era el español. A partir de las versiones traducidas, el equipo de investigación, juntamente con los traductores, revisó todos los ítems, instrucciones y respuestas para generar una primera versión consensuada. En una segunda fase se exploró el entendimiento del contenido del instrumento traducido, determinando si el vocabulario era el adecuado y si los ítems eran culturalmente aplicables, mediante grupos de discusión entre expertos y entrevistas individuales semiestructuradas. Entre los entrevistados se incluyeron médicos de diferentes edades, distinto sexo y diversas especialidades. Luego de esta etapa, se confeccionó una segunda versión del instrumento. Finalmente, en una tercera fase, se realizó una retrotraducción al idioma original. Para ello se utilizó un traductor cuya lengua materna era el inglés. Se verificó y discutió entre los investigadores si las versiones obtenidas reflejaban el contenido del instrumento original. Se comunicó la versión final obtenida a los autores del cuestionario original.

Una vez finalizado el proceso de adaptación transcultural, se probó la versión final en una muestra más amplia de la población de interés para comprobar sus propiedades psicométricas. Se encuestaron profesionales médicos cardiólogos, de diferentes centros de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y del Gran Buenos Aires.

El análisis de la validez del cuestionario se llevó a cabo mediante los siguientes procedimientos: 1) Validez de forma: de carácter cualitativo, se exploró a través de la lectura general del instrumento; se analizó la distribución de las respuestas, identificándose el efecto techo o piso y el análisis de participación y los patrones de no respuesta. 2) Validez de criterio: para ello se plantearon dos hipótesis basadas en la experiencia personal del grupo investigador y el asesoramiento de un grupo de lipidólogos. La primera hipótesis es que los médicos con mayor edad, con más experiencia, estarían más

familiarizados con la HF. La segunda, en la misma línea de pensamiento, es que los profesionales que atendían más pacientes por mes, también deberían estar más familiarizados con dicha afección.

No se exploró la validez de contenido (análisis factorial de componentes principales con la extracción de factores y rotación Varimax) ni la confiabilidad debido a la gran heterogeneidad del instrumento original en cuanto al perfil de preguntas y las opciones de respuesta.

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar, mientras que las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Los datos continuos entre dos grupos se analizaron con la prueba de la *t*. Los datos categóricos, con la prueba de *chi* al cuadrado o de Fisher, según el caso.

RESULTADOS

Para este análisis se incluyeron 150 pacientes. La media de edad fue de 33.1 ± 7.1 años (mediana de 30 años) y el 50% de la población era del sexo masculino. Todos los profesionales evaluados tenían como especialidad cardiología.

Adaptación transcultural

Se analizaron las dos traducciones y se confeccionó una versión inicial entre el grupo de investigadores. Luego de analizar los conceptos, verificar la calidad de los contenidos, observar el empleo de lenguaje cotidiano y determinar la dificultad para entender las opciones de respuesta de los pacientes (palabras de difícil significado, fraseos alternativos) se obtuvo la versión final para la retrotraducción. En la última fase verificamos la coherencia entre la versión traducida y las retrotraducidas, centrada en la equivalencia semántica, idiomática y conceptual, con lo que así se obtuvo la versión final.

En relación con las preguntas, sólo la primera sufrió modificaciones relevantes en cuanto a la estructura. En el instrumento original, dicha pregunta permitía elegir una puntuación del 1 al 7. En nuestra versión, se utilizó una escala Likert de cinco puntos para la puntuación de dicha respuesta, donde 1 corresponde a “totalmente familiarizado” y 5 a “nada familiarizado”.

Tabla 1. Validez de criterio según las dos hipótesis planteadas.

Hipótesis 1	Edad ≤ 30 años (%)	Edad > 30 años (%)	P
Estoy totalmente familiarizado con la HF	2.1	1.8	
Estoy bastante familiarizado con la HF	2.1	19.6	
Estoy parcialmente familiarizado con la HF	37.2	37.5	< 0.01
Estoy poco familiarizado con la HF	45.7	41.1	
No estoy familiarizado con la HF	12.9	0	

Hipótesis 2	< 100 pacientes/ mes (%)	> 100 pacientes/ mes (%)	p
Estoy totalmente familiarizado con la HF	0	3.7	
Estoy bastante familiarizado con la HF	3.7	16.7	
Estoy parcialmente familiarizado con la HF	45.7	31.3	0,03
Estoy poco familiarizado con la HF	38.3	44.1	
No estoy familiarizado con la HF	8.6	4.2	

En la pregunta 4, se cambió la forma de cuantificar el LDL-C. Se reemplazó mmol/l por mg/dl, dada la mayor familiarización de los médicos de la Argentina con dicha forma de medición.

En la pregunta 9 se agregaron, para evitar confusión y evitar datos faltantes, las opciones “Mujeres menores de ... años” y “Varones menores de ... años”.

El resto de los ítems no sufrieron modificaciones relevantes más allá de cuestiones menores, semánticas, culturales o de ambos tipos, surgidas en la prueba piloto.

Evaluación de las propiedades psicométricas (análisis de la validez)

1. Validez de forma: se analizó globalmente el cuestionario y se consideró en forma cualitativa que el grado en el que el instrumento medía aquello para lo cual estaba destinado a medir era correcto. La proporción de datos faltantes (*missing values*) fue muy baja (2.2%). No se observó efecto “piso” o “techo” en los ítems que podrían haberse afectado.

2. Validez de criterio: se exploraron las dos hipótesis planteadas. Los profesionales mayores de 30 años

respondieron en un mayor número de veces que estaban “frecuentemente familiarizados con la HF” en comparación con los menores de dicha edad (19.6% vs. 2.1%). Asimismo, el 12.9% de los más jóvenes respondió que “no estaba familiarizado con la HF” mientras que ningún paciente mayor de 30 años seleccionó dicha opción.

Al mismo tiempo, los profesionales que atendían más de 100 pacientes por mes, en comparación con los médicos que no lo hacían, respondieron más frecuentemente que estaban “bastante familiarizados con la HF” (16.7% vs. 3.7%), y menos frecuentemente eligieron como respuesta que “no estaban familiarizados con la HF” (4.2% vs. 8.6%).

Los resultados de ambas hipótesis utilizadas se observan en la Tabla 1.

DISCUSIÓN

Los pacientes portadores de HF presentan un riesgo cardiovascular inherente 20 veces mayor que la población general.² Sumado a esto, la característica de ser la enfermedad genética del metabolismo con más alta prevalencia (1/250-300) obliga a que su detección temprana sea imperiosa para instaurar un tratamiento precoz que modifique el curso natural de la enfermedad.¹ El conocimiento de que el tratamiento apropiado, en tiempo y forma, coloca a los pacientes portadores de HFHe en un riesgo similar a la población general en cuanto a los eventos cardiovasculares, obliga aún más a realizar un esfuerzo en cuanto a la detección precoz y el tratamiento acorde.

La particularidad de ser una entidad con patrón de herencia autosómica dominante (implica que en la descendencia la posibilidad de heredar la enfermedad es del 50%) posibilita la detección en cascada, permitiendo a partir de un caso índice, detectar familiares afectados con HFHe.¹²

Todas estas características anteriormente enunciadas ponen de manifiesto la necesidad imperiosa de ahondar en las posibilidades de detección sistemática, temprana y precisa como de instaurar un tratamiento precoz, individualizado y efectivo.

A pesar de lo previamente descripto, son ampliamente conocidos el fracaso y las dificultades existentes entre los profesionales de la salud en

cuanto a la detección y manejo de la HF. Diferentes trabajos han publicado resultados utilizando un cuestionario, específicamente diseñado, que demuestra fehacientemente el déficit existente tanto en el reconocimiento como en el tratamiento de la HFHe.⁹⁻¹¹

El grado de conocimiento por parte de los especialistas en cardiología, sobre la base de un instrumento-cuestionario- objetivo, validado y adaptado a nuestro medio, permitiría adaptar y postular estrategias con el fin de mejorar el estado del cuidado de los pacientes portadores de HFHe, diseñando estrategias dirigidas a posibilitar un diagnóstico temprano y un tratamiento acorde a cada paciente.

El presente trabajo se propuso valorar y explorar un cuestionario previamente diseñado para permitir mensurar el grado conocimiento sobre diferentes aspectos relacionados con la HFHe. La utilización y aplicabilidad de esta herramienta en nuestro medio requiere dos aspectos básicos y fundamentales para extraer conclusiones válidas: la adaptación transcultural del cuestionario y la evaluación de las propiedades psicométricas (análisis de la validez).

El cuestionario original, desarrollado en Inglaterra para tal fin, constituye una herramienta útil. Sin embargo, dicho instrumento fue redactado en otro idioma y fue constituido a partir de otra población. El modo de preguntar y el lenguaje utilizado son fuente de sesgos, mientras que los distintos factores culturales pueden hacer que una misma pregunta pueda ser o no válida en un idioma o en otro o, incluso, en países diferentes que comparten el mismo idioma. En nuestro trabajo se realizó por primera vez la adaptación transcultural del cuestionario sobre HF al español para su utilización en la Argentina. Luego de la adaptación se debe comprobar que la nueva versión del instrumento conserve las características psicométricas adecuadas para medir aquello para lo que fue diseñado. Exploramos la validez de forma y de criterio, generando un instrumento útil y aplicable en nuestra región.

CONCLUSIÓN

Disponer de esta nueva herramienta adaptada y validada en nuestro país permitirá minimizar el sesgo de información que podría asociarse con la aplicación de cuestionarios de países con idiomas

y culturas diferentes. La posibilidad de utilizar este cuestionario en gran escala en futuros estudios nos permitirá mensurar el conocimiento actual de los médicos sobre la HF en nuestro país y aplicar diferentes estrategias con el fin de mejorar el cuidado de los pacientes con dicha afección.

ANEXO

CUESTIONARIO SOBRE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

A continuación encontrará 24 preguntas sobre diferentes aspectos de la hipercolesterolemia familiar. Este cuestionario es totalmente anónimo.

Por favor, marque con una cruz la respuesta elegida o conteste sobre la línea punteada cuando corresponda. Por favor, responda TODOS los ítems.

P1: En una escala de 1 a 5 ¿Qué tan familiarizado está usted con la hipercolesterolemia familiar?

- 1-Estoy totalmente familiarizado con la hipercolesterolemia familiar
- 2-Estoy bastante familiarizado con la hipercolesterolemia familiar
- 3-Estoy parcialmente familiarizado con la hipercolesterolemia familiar
- 4-Estoy poco familiarizado con la hipercolesterolemia familiar
- 5-No estoy familiarizado con la hipercolesterolemia familiar

P2: ¿Conoce las guías sobre la detección y el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar?

- Sí No

P3: ¿Cuál de las siguientes características describe mejor la hipercolesterolemia familiar?

- La presencia de miembros de una misma familia con diagnóstico de colesterol elevado
- Un trastorno genético que se caracteriza por un colesterol muy alto y una historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura

- La presencia de múltiples alteraciones lipídicas que pueden ser de naturaleza genética
- Una afección extremadamente rara, potencialmente fatal, causada por niveles de colesterol que pueden llegar a ser hasta seis veces el nivel normal
- No sé

P4: ¿Cuál de los siguientes perfiles lipídicos es más consistente con el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar? (Valores de referencia: colesterol total < 210 mg/dl, triglicéridos < 150 mg/dl, HDL-colesterol > 40 mg/dl, LDL-colesterol < 135 mg/dl)

- Colesterol total 230 mg/dl; triglicéridos 300 mg/dl; HDL-colesterol 30 mg/dl; LDL-colesterol 150 mg/dl
- Colesterol total 240 mg/dl; triglicéridos 1000 mg/dl; HDL-colesterol 40 mg/dl; LDL-colesterol 120 mg/dl
- Colesterol total 310 mg/dl; triglicéridos 100 mg/dl; HDL-colesterol 40 mg/dl; LDL-colesterol 250 mg/dl
- Colesterol total 190 mg/dl; triglicéridos 115 mg/dl; HDL-colesterol 65 mg/dl; LDL-colesterol 120 mg/dl
- Colesterol total 275 mg/dl; triglicéridos 90 mg/dl; HDL-colesterol 135 mg/dl, LDL-colesterol 125 mg/dl

P5: ¿Cuál de las siguientes opciones podría ser de utilidad en la detección de hipercolesterolemia familiar en la práctica habitual?

- Informe del laboratorio que alerte sobre un perfil lipídico compatible con el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar
- Un alerta dado por un programa o aplicación informática sobre el posible diagnóstico de hipercolesterolemia familiar en su consultorio
- Llamada telefónica directa desde el laboratorio
- Todo lo anterior

- Ninguna de las anteriores
- No sé

P6: ¿Cuáles es la prevalencia de la hipercolesterolemia familiar heterocigota en el mundo?

- 1 cada 100 personas
- 1 cada 200 - 300 personas
- 1 cada 500 - 1000 personas
- 1 cada 1000 - 2000 personas
- 1 cada 2000 - 5000 personas
- No sé

P7: ¿Cuál es la probabilidad de que los familiares de primer grado (es decir, padres, hermanos e hijos) de alguien que tenga hipercolesterolemia familiar heterocigota también tengan la enfermedad?

- 0%
- 25%
- 50%
- 75%
- 100%
- No sé

P8: ¿Cuánto mayor es el riesgo de enfermedad coronaria prematura en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota no tratados, en comparación con la población general?

- 2 veces mayor
- 5 veces mayor
- 10 veces mayor
- 20 veces mayor
- 50 veces mayor
- No sé

P9: Cuando evalúa la historia familiar de un paciente, ¿qué edad considera como “enfermedad cardiovascular prematura”, tanto en los varones como en las mujeres? Deje en blanco si desea responder “No sé”.

Mujeres menores de ... años

Varones menores de ... años

P10: En pacientes con diagnóstico de enfermedad arterial coronaria prematura documentada,

¿cuál de las siguientes acciones realiza de forma rutinaria? (Por favor, marque todo lo que corresponda).

- Busca arco corneal
- Busca xantomas tendinosos
- Analiza la historial familiar detallada de enfermedad coronaria
- Hace un relevamiento de parientes cercanos buscando hipercolesterolemia
- Todo lo anterior
- Ninguna de las anteriores

P11: ¿Es verdadera o falsa la siguiente afirmación? Un diagnóstico preciso de la hipercolesterolemia familiar sólo puede hacerse mediante una prueba genética.

- Verdadero
- Falso
- No sé

P12: ¿Cuántos de sus pacientes, si los tiene, han sido formalmente diagnosticados con hipercolesterolemia familiar?

... pacientes

P13: Si usted tiene bajo su cuidado pacientes con, ¿examina y realiza un rastreo rutinariamente a los familiares cercanos con un perfil lipídico?

- Sólo a los hijos del paciente
- Sí, a los hijos del paciente y otros familiares cercanos
- No, no lo realizo
- No aplica (no atiendo pacientes con hipercolesterolemia familiar)

P14: En su opinión, ¿cuáles serían los profesionales de atención médica más eficaces en la detección temprana de la hipercolesterolemia familiar y en la búsqueda de familiares de primer grado? (Por favor, marque hasta dos respuestas).

- Especialistas en lípidos

- Médicos generales
- Cardiólogos
- Enfermeras con experiencia en prevención cardiovascular
- Pediatras
- Obstetras / Ginecólogos
- Endocrinólogos

P15: ¿A qué edad estudiaría a los sujetos jóvenes para detectar la hipercolesterolemia en una familia con enfermedad coronaria prematura?

- De 0 a 6 años
- De 7 a 12 años
- De 13 a 18 años
- Ninguna de las anteriores
- No sé

P16: ¿Conoce algún centro o un profesional especializado en los trastornos lipídicos a quien pueda remitir a los pacientes?

- Sí
- No (Pase a la pregunta 18)

P17: En caso de haber respondido afirmativamente a la pregunta 16, ¿ha referido a pacientes con hipercolesterolemia familiar a este centro/profesional?

- Sí
- No
- No sé

P18: ¿Qué medicamentos usa para tratar la hipercolesterolemia? (Por favor, seleccione todas las respuestas válidas).

- Resinas de intercambio / Secuestrantes de ácidos biliares
- Ezetimibe
- Estatinas
- Fibratos
- Ácido nicotínico
- Ninguna de las anteriores

P19: ¿Qué combinaciones de fármacos usa para tratar la hipercolesterolemia grave? (Por favor, seleccione todas las respuestas válidas).

- Estatina + Resinas de intercambio / Secuestrantes de ácidos biliares
- Estatina + Ácido nicotínico
- Estatina + Ezetimibe
- Estatina + Ezetimibe + Ácido nicotínico
- Estatina + Ezetimibe + Resinas de intercambio / Secuestrantes de ácidos biliares
- Ninguna de los anteriores

P20: ¿Cuál es su género?

- Femenino
- Masculino
- Prefiero no decirlo

P21: ¿Cómo describiría el área de su práctica?

- Médico general, área urbana
- Médico general, área suburbana
- Médico general, área rural
- Médico especialista - Cardiólogo
- Médico especialista – Otro

P22: ¿Cuántos años lleva ejerciendo la medicina desde que recibió su título de médico?

... años

P23: ¿Aproximadamente cuántos pacientes usted ve para cualquier condición en un mes promedio?

... pacientes

P24: ¿Usted ha completado anteriormente este cuestionario?

- Sí
- No
- No estoy seguro

BIBLIOGRAFÍA

1. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation: executive summary. *J Atheroscler Thromb* 2014; 21:368-374.
2. Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Pharm* 2013; 19(2):139-49.
3. Gidding SS, Champagne MA, De Ferranti SD, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132:2167-2192.
4. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993; 72:171-176.
5. Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991; 303(6807):893-6.
6. World Health Organization. Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. WHO publication No. WHO/HGN/FH/CONS/ 99.2.
7. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36:2425-2437.
8. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, 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* 2013; 34:3478-3490a.
9. Pang J, Sullivan DR, Harada-Shiba M, et al. Significant gaps in awareness of familial hypercholesterolemia among physicians in selected Asia-Pacific countries: A pilot study. *J Clin Lipidol* 2015; 9(1):42-8.
10. Kwok S, Pang J, Adam S, et al. An online questionnaire survey of UK general practitioners' knowledge and management of familial hypercholesterolaemia. *BMJ Open* 2016; 6:e012691.
11. Batais MA, Almigbal TH, Bin Abdulhak AA, et al. Assessment of physicians' awareness and knowledge of familial hypercholesterolemia in Saudi Arabia: Is there a gap? *PLoS ONE* 2017; 12(8):e0183494.
12. Hadfield SG, Humphries SE. Implementation of cascade testing for the detection of familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16(4):428-33.

Manejo del riesgo residual en la hiperlipidemia familiar combinada

Dra. María Florencia Decarlini,¹ Dr. Juan Patricio Nogueira²

¹Médica asociada al Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina;

²Investigador Adjunto del CONICET; Centro de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo (CIENM); Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) representa la primera causa de muerte en los países desarrollados. El aumento de los niveles de colesterol, y en especial de su fracción de lipoproteínas de baja densidad (LDL), ha mostrado una relación directa con la enfermedad coronaria. Estudios de intervención con estatinas para la prevención cardiovascular primaria y secundaria, así como un metanálisis, han demostrado que éstas disminuyen el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en un 30%-40%, dejando un 60%-70% sin reducción, lo que se ha denominado “riesgo residual”. El aumento de los triglicéridos (TG), la disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la presencia de partículas de LDL pequeñas y densas son responsables del riesgo residual, esta tríada cumple un rol principal en la dislipidemia; que se presenta en los estados de resistencia a la insulina (RI). Entre las causas hereditarias de dislipidemia y RI cabe mencionar la hiperlipidemia familiar combinada (HFC) como la dislipidemia genética más frecuente (1:100), con una prevalencia del 5% en la población general y una alta incidencia de ECV prematura.¹ La prevalencia de esta enfermedad aumenta hasta el 20% en los sobrevivientes de un infarto de miocardio menores de 60 años y alcanza el 38% de los que sobreviven a un infarto antes de los 40 años.² Es una enfermedad

compleja desde el punto de vista genético, con un fenotipo determinado por la interacción entre factores genéticos y ambientales. Puede presentarse con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o ambas, y esta heterogeneidad en su fenotipo puede darse dentro de una misma familia e, incluso, en el mismo individuo en diferentes momentos de la vida.

La HFC se asocia con diversas alteraciones metabólicas como obesidad central, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólico (SM), esteatosis hepática e hipertensión arterial, condiciones que aumentan aún más el riesgo cardiovascular y hacen más difícil su manejo clínico y terapéutico.

La presente revisión se centra en las diferentes estrategias diagnósticas y terapéuticas tendientes a disminuir el riesgo residual de ECV en estos pacientes.

Patogenia

La HFC es una enfermedad de naturaleza compleja y heterogénea debido a que está causada por la interacción de varios genes con factores ambientales. Si bien hay varios mecanismos implicados, al día de hoy no se conoce exactamente su patogenia. Desde el punto de vista genético no hay una única alteración que explique este trastorno. Se han identificado al

Recibido en febrero de 2018 – Aceptado en marzo de 2018
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia

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

menos 35 genes, entre los cuales el más destacado es el gen *USF1* (*upstream stimulatory factor 1*) que se encuentra en la región 1q21-23³ (Tabla 1). Este gen, descrito en familias de origen finlandés con hipertrigliceridemia e HFC, desempeña una función clave no sólo en el metabolismo lipídico sino también en la regulación del metabolismo de la glucosa. Uno de los mecanismos por el cual produce hipertrigliceridemia parece ser mediante el aumento de la proteína de transferencia microsomal (MTP) encargada de ensamblar los TG con la apoproteína B, incrementando de esa forma la síntesis de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT).

Las alteraciones genéticas interactúan con factores ambientales como la obesidad y dan como resultado el fenotipo de dislipidemia combinada. Si bien el fenotipo es variable, éste se caracteriza por presentar hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia, apolipoproteína B (apoB) elevada y HDL bajo. Además, el 65% de estos pacientes presenta características del SM (según los criterios del ATP III).

Las características metabólicas principales de la HFC son:

- sobreproducción hepática de lipoproteínas ricas en TG (LRT),^{4,5}
- presencia de LDL pequeñas y densas,
- alteración en el catabolismo de las lipoproteínas,
- resistencia a la insulina (RI).^{6,7}

Actualmente se postula que el defecto primario es una disfunción del tejido adiposo. El defecto principal es la alteración en la reesterificación de TG en los adipocitos sumada a una mayor actividad lipolítica de la lipasa hormonosensible asociada con la RI. Como consecuencia, habría una mayor lipólisis de TG con menor tasa de reesterificación que va a determinar que los niveles de ácidos grasos libres (AGL) se encuentren elevados. Por otro lado, esta alteración en el metabolismo del tejido adiposo también se puede evidenciar en la secreción de adipocinas. Los sujetos con HFC presentan bajos niveles de adiponectina, independientemente del peso, al igual que sus familiares normolipémicos. Esta hormona no sólo interviene en el metabolismo

de la glucosa sino que también modula los niveles de lípidos plasmáticos, ya que mantiene una correlación negativa con los niveles de TG y positiva con los niveles de HDL.⁸

El mayor flujo de AGL al hígado satura su capacidad de oxidación y aumenta la lipogénesis *de novo*. Esto lleva no sólo a la acumulación de grasa a nivel hepático sino que facilita la sobreproducción de apoB y de LRT hepáticas. Por otra parte, las LRT de origen hepático compiten con las LRT de origen intestinal (quilomicrones) por el catabolismo mediado por la lipoproteína lipasa (LPL), lo que resulta en el retraso de la depuración de ambos componentes.

Por último, como se identificó en estudios recientes, también existe un defecto en la depuración del LDL que se localizaría a nivel del receptor, ya que los pacientes con HFC presentan niveles elevados de PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*). Esta proteína juega un rol fundamental en la regulación del LDL promoviendo su degradación. Si bien se desconoce la causa de este incremento, se postula que podría deberse a un defecto en la proteína SRBP2 (*sterol regulatory element binding transcription factor 2*) que estimula la expresión de PCSK9 y también la de varios genes involucrados en la síntesis de colesterol, ya que esta última también se encuentra elevada en estos pacientes.

El mayor *pool* de LRT de origen hepático estimula la actividad de la CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) que intercambia TG de las VLDL por colesterol esterificado de LDL y HDL. A su vez, también aumenta la actividad de la lipasa hepática (LH) que hidroliza los TG de LDL y HDL, produciendo como resultado final partículas de LDL pequeñas y densas y mayor depuración del HDL. Sumado a esto, los remanentes de VLDL son más ricos en colesterol esterificado, lo cual los hace más aterogénicos.

El componente que completa el cuadro es la RI multiorgánica, que se expresa en diferentes niveles y que desempeña un papel esencial en el metabolismo de la HFC. La RI produce menor captación de AGL por los tejidos periféricos, mayor actividad lipolítica en el tejido adiposo, incremento del flujo de AGL al hígado, alteración de la supresión de la secreción de VLDL, aumento de la actividad de la LH y menor actividad de la LPL.

Tabla 1. Genes asociados con la HFC.

Genes relacionados con la disfunción del tejido adiposo		
Locus	Gen	Función
19q13	<i>GPR77</i>	Receptor de la proteína estimulante de acetilación
1p31	<i>LEPR</i>	Receptor de la leptina
19q13	<i>LIPE</i>	Lipasa hormonosensible
11p15	<i>PNLA2</i>	Fosfolipasa
3p253	<i>PPARG</i>	Receptor activado proliferador de peroxisomas (PPAR alfa)
1q22-q23	<i>USF1</i>	Factor transcriptor 1 (regula la transcripción de 40 genes cardiometabólicos)
Genes relacionados con la sobreproducción de VLDL y grasa hepática		
19q13	<i>APOE</i>	Ligando del receptor de LDL y apo E
2p23	<i>GCKR</i>	Inhibidor de la hexoquinasa 4 en hígado y páncreas
3p22	<i>OSBPL10</i>	Receptor lipídico intracelular
1q22-q23	<i>USF1</i>	Factor transcriptor 1 (regula la transcripción de 40 genes cardiometabólicos)
Genes relacionados con el metabolismo y la depuración del LRT		
11q23-24	<i>APOA1-C3-A4</i>	Apo A1, Apo CIII y Apo AIV
11q23	<i>APOA5</i>	Apo AV
19q13	<i>APOE</i>	Apo E
16q21	<i>CETP</i>	Proteína de transferencia de colesterol esterificado entre lipoproteínas
1q41-42	<i>GALNT2</i>	Transferencia de galactosamina para la síntesis de oligosacáridos
16q22	<i>LCAT</i>	Esterifica el colesterol del HDL
15q21-23	<i>LIPC</i>	Lipasa hepática: hidrólisis de TG en el hígado
8p22q	<i>LPL</i>	Lipoproteína Lipasa: hidrólisis de TG en corazón, músculo y tejido adiposo
1q22-23	<i>RXRG</i>	Receptor retinoico X, regula la expresión de LPL
1q22-q23	<i>USF1</i>	Factor transcriptor 1 (regula la transcripción de 40 genes cardiometabólicos)

En resumen, estas alteraciones producen un perfil lipídico aterogénico y su variabilidad de expresión estaría asociada con el estilo de vida del paciente, ya que se observó que el cambio del fenotipo de hipercolesterolemia a hipertrigliceridemia está relacionado directamente con el aumento del índice de masa corporal de estos casos.

DIAGNÓSTICO

Debido a su heterogeneidad genética y metabólica, ha sido difícil unificar los criterios diagnósticos. Originalmente, el diagnóstico estaba focalizado en la variabilidad del fenotipo característica de estos pacientes. Sin embargo, en la actualidad el diagnóstico se basa en los niveles de TG y apoB,

ya que la elevación de esta última es una constante en estos pacientes y se realiza cuando al menos dos miembros de una misma familia presentan TG por encima de 1.5 mmol/l (131.25 mg/dl) y apoB mayor de 1.2 g/l (120 mg/dl).¹⁰

TRATAMIENTO

Las guías europeas para el manejo de las dislipidemias y de prevención de la ECV clasifican a los pacientes con hiperlipidemias familiares dentro del grupo de alto riesgo cardiovascular (CV), por lo tanto el objetivo principal es mantener el colesterol LDL en valores menores de 100 mg/dl, para lo cual las estatinas son el tratamiento de elección.¹¹ Su efecto beneficioso está ampliamente demostrado en

numerosos estudios tanto en prevención primaria como secundaria, y en un amplio rango de pacientes. Reducen el LDL entre 20%-60%, aumentan el HDL entre 2%-16% y disminuyen los TG entre 7%-37%, dependiendo de la droga y la dosis utilizada. El uso de estatinas produce una reducción del riesgo CV de entre 30%-40%, pero aun alcanzando las metas de LDL < 70 mg/dl, un gran porcentaje de pacientes (60%-70%) continúa en riesgo de presentar nuevos eventos. Actualmente, la principal necesidad es crear nuevas intervenciones capaces de disminuir dicho riesgo, el cual puede deberse a varios factores:

- 1- La elección de un objetivo de tratamiento inadecuado.
- 2- La presencia de dislipidemia aterogénica.
- 3- El control deficiente de los factores de riesgo asociados (DM2, HTA, obesidad).

Elección de un objetivo de tratamiento inadecuado

En los últimos cuarenta años el diagnóstico y tratamiento se ha centrado en el LDL, ya que cuando los valores de TG son normales éste representa casi la totalidad del colesterol no HDL. Sin embargo, del total de colesterol no HDL (C-No HDL), el LDL representa sólo el 75% y a medida que aumentan los valores de TG este porcentaje es todavía menor. El resto se encuentra en las partículas de VLDL, remanes de VLDL, quilomicrones, remanentes de quilomicrones y lipoproteína a. La medición del C-No HDL incluye todo el colesterol transportado en las partículas aterogénicas y, como está demostrado en estudios epidemiológicos, es mejor predictor de riesgo CV que el LDL.¹² A su vez, en un metanálisis se observó que el valor del C-No HDL luego del tratamiento con estatinas es mejor predictor de riesgo de enfermedad coronaria que el valor del LDL.¹³ Por otra parte, su determinación es sencilla, sin costo y no requiere ayuno.

La medición de la apoB ha sido subutilizada principalmente por su falta de estandarización en los distintos laboratorios, su falta de disponibilidad en la atención primaria y la falta de consenso en sus metas. Sin embargo, en estudios epidemiológicos se ha demostrado que junto con el C-No HDL, la apoB es mejor predictora de riesgo CV que el LDL, incluso en aquellos tratados con estatinas.^{13,14} Debido a

que cada partícula potencialmente aterogénica contiene una molécula de apoB, su concentración es un indicador directo del número de partículas aterogénicas que se encuentran en circulación (VLDL, IDL, LDL y Lpa). Además, el tratamiento con estatinas disminuye las concentraciones de colesterol en mayor medida que los niveles de apoB, sobre todo en pacientes con TG elevados. Esto tiene especial importancia en los sujetos con HFC, ya que presentan hipertrigliceridemia y LDL pequeñas y densas. En un estudio realizado en pacientes con TG entre 200 y 500 mg/dl que habían alcanzado el objetivo de LDL < 100 mg/dl con el tratamiento con estatinas, se observó que el objetivo de C-No HDL < 130 mg/dl sólo se había alcanzado en un 84% y el objetivo de apoB < 90 mg/dl en un 30%.¹⁵ Por ende, podemos decir que la falta de control del C-No HDL y de la apoB contribuyen al riesgo residual en aquellos individuos que han llegado al objetivo de LDL con tratamiento.

Guía Europea para el Manejo de las Dislipidemias y de prevención de la ECV incluye la medición del C-No HDL y de la apoB como objetivos secundarios en el tratamiento.¹¹ El ATP III incluye como objetivo secundario únicamente la medición del C-No HDL y sólo en aquellos pacientes con valores de TG mayores de 200 mg/dl.¹⁶ Recientemente, en 2014, fueron publicadas las recomendaciones de la NLA (*National Lipid Association*) en las cuales se destaca el C-No HDL como objetivo primario de tratamiento y la medición de apoB como objetivo secundario.¹⁷ Como conclusión, centrarse sólo en el objetivo clásico puede dejar a muchos pacientes en riesgo de presentar otro evento CV, es decir con riesgo residual. Debería considerarse como objetivo primario en el tratamiento de la HFC el C-No HDL y la apoB ya que son mejores predictores de riesgo

Tabla 2. Metas del tratamiento en la categoría de riesgo CV elevado.

Guías	Objetivo primario (mg/dl)	Objetivo secundario (mg/dl)
Guía Europea para el Manejo de las Dislipidemias	LDL < 100	C-No HDL < 130 apoB < 100
ATP III	LDL < 100	C-No HDL < 130 (en aquellos con TG > 200)
NLA	LDL < 100 C-No HDL < 130	apoB < 90

CV que el LDL y tienen una mayor correlación con el número de partículas, principalmente en los casos con dislipidemia aterogénica y en aquellos tratados con estatinas (Tabla 2).

Presencia de dislipidemia aterogénica

El perfil es característico y comprende las siguientes alteraciones:

- hipertrigliceridemia,
- disminución del HDL y su disfunción,
- presencia de LDL pequeñas y densas.

La elevación de los TG está asociada con un aumento en la morbimortalidad CV. Aunque no son directamente aterogénicos, son un marcador de ECV, dado que reflejan la presencia de LRT (VLDL, quilomicrones y sus remanentes). El aumento de las LRT contribuye directamente a la producción de LDL pequeñas y densas y al descenso del HDL. Por otra parte, sus remanentes tienen mayor contenido de colesterol, y debido a su menor tamaño, contribuyen directamente a la formación y progresión de la placa de ateroma.¹⁸

El HDL bajo es un predictor independiente de ECV; existe una relación inversa entre el riesgo de ECV y el HDL demostrada en estudios epidemiológicos.¹⁹ A su vez, un análisis *post hoc* del estudio TNT (*Treating to New Targets*) mostró que en pacientes con riesgo CV alto y valores de LDL adecuados (< 70 mg/dl), los niveles de HDL fueron predictores de eventos CV.²⁰ Numerosos estudios recientes con drogas que aumentan el HDL han puesto en duda una relación causal, por lo cual actualmente se lo considera un marcador de riesgo CV y se ha dado paso al concepto de funcionalidad del HDL.

En la dislipidemia aterogénica el HDL no sólo está disminuido sino que también es disfuncional.

Las partículas LDL son heterogéneas en tamaño, densidad y contenido lipídico, y su distribución no guarda relación con la concentración de colesterol. Sin embargo, el tamaño de las LDL está íntimamente relacionado con la concentración de LRT. De este modo, la mayor parte de los sujetos con TG > 200 mg/dl, tienen un patrón de LDL pequeñas

y densas. Estudios epidemiológicos han demostrado que este patrón de LDL se asocia con un incremento del riesgo CV.²¹ Estas partículas son más aterogénicas que las LDL típicas debido a que son retenidas en el endotelio con más facilidad, son menos reconocidas por los receptores de LDL, tienen mayor afinidad por los receptores de macrófagos y, por último, son más susceptibles a la oxidación.

Manejo de la dislipidemia aterogénica

Dosis altas de estatinas. Existe abundante evidencia que demuestra que la intensificación del tratamiento con estatinas en los pacientes con C-No HDL elevado y dislipidemia mixta debería preceder al tratamiento combinado. Las dosis altas de estatinas son efectivas incluso en aquellos pacientes con valores normales de LDL. La relación entre el descenso de C-No HDL y la reducción de eventos CV en pacientes tratados con monoterapia es directamente proporcional; por cada 1% de descenso de C-No HDL se observa una reducción del 1% de eventos CV,²² por lo cual las estatinas en altas dosis son la estrategia más eficaz, incluso en los pacientes con hipertrigliceridemia (TG > 200 y < 800 mg/dl).²³ Una de las desventajas principales es que, a mayor dosis, mayor es la incidencia de efectos adversos. La hiperglucemia y la incidencia de DM2 con dosis altas de estatinas surgieron recientemente como uno de los problemas a tener en cuenta. En un metanálisis reciente se observó que el tratamiento con estatinas está asociado con un modesto (10%-12%), pero significativo aumento de la incidencia de DM2 y ese riesgo es mayor cuanto más intensivo es el tratamiento.²⁴ Si bien es un factor a tener en cuenta en estos pacientes que ya presentan RI, también debe considerarse que son pacientes de alto riesgo CV, por lo cual el beneficio del tratamiento es mayor que el riesgo de tener mayor incidencia de DM2. Sin embargo, aunque es la estrategia más efectiva, muchos pacientes no llegan a las metas o presentan intolerancia, por lo cual se debe considerar el tratamiento combinado.

Secuestradores de ácidos biliares (SAB). Estas drogas actúan uniéndose a los ácidos biliares a nivel intestinal interrumpiendo la circulación enterohepática, lo que produce un aumento de la conversión de colesterol a ácidos biliares en el hígado. El resultado es una "up regulation" de los receptores de LDL, con aumento de su depuración, produciendo un

descenso del 5%-30% y un modesto aumento del HDL (10%). A su vez, se incrementa la síntesis de colesterol a nivel hepático y causa un aumento de la secreción de VLDL que limita el descenso de LDL y produce hipertrigliceridemia. Si bien este último efecto debe tenerse en cuenta especialmente en estos pacientes, la combinación con estatinas lo disminuye. La adición de SAB al tratamiento con estatinas produce un descenso adicional de 10%-25% en el LDL. La asociación de colesevelam 3.8 g más atorvastatina 10 mg, disminuye el LDL un 48%, comparado con un 53% con atorvastatina 80 mg. Además, el colesevelam tiene un efecto favorable en la glucemia, reduciendo la HbA1c un 0.5%.

Su eficacia en la prevención CV fue demostrada en monoterapia en la era preestatinas. Sin embargo, no hay evidencia con el tratamiento combinado. Aunque son drogas eficaces, los efectos gastrointestinales limitan su uso. El colesevelam es el SAB mejor tolerado, no afecta la absorción de otras drogas y ha demostrado ser beneficioso en el perfil lipídico y glucémico en pacientes con prediabetes y DM2. También está aprobado por la FDA para el tratamiento de la DM2.²⁵

Ezetimibe. El ezetimibe inhibe la actividad de la proteína Niemann-Pick (NPC1L1) disminuyendo la absorción de colesterol a nivel intestinal. Esto resulta en una "up regulation" de los receptores de LDL con descenso de este último. La administración conjunta de ezetimibe con estatinas produce una reducción adicional del 15%-20% del LDL. Además, tiene un efecto leve pero positivo en los TG (reducción de 8%) y la apoB. Debido a que la combinación de 20 mg de simvastatina o 10 mg de atorvastatina con ezetimibe alcanza una reducción del LDL del 50%, esta droga surgió en un comienzo como una alternativa a las dosis altas de estatinas, pero, con el tiempo, los resultados de los estudios fueron diluyendo las expectativas. El estudio ENHANCE (*Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression*) comparó la eficacia de simvastatina 80 mg más placebo versus simvastatina 80 mg más ezetimibe 10 mg en 720 pacientes con hipercolesterolemia familiar. Aunque los efectos en el perfil lipídico fueron favorables, no hubo diferencias en el espesor de la íntima media (IMT) a los dos años. A pesar de que los resultados no fueron los esperados, no se observó

que el ezetimibe fuera inseguro. Además, el estudio presenta evidentes errores de diseño (no excluyó los pacientes previamente tratados con estatinas [80%] ni aquellos pacientes con IMT bajo basal y, además, incluyó un grupo de pacientes inusual con LDL basal de 320 mg/dl).²⁶

La ausencia de beneficio en los puntos duros también se vio en un subanálisis del estudio SANDS (*Stop Atherosclerosis in Native Diabetes Study*) que observó un mayor descenso de LDL con el tratamiento combinado (70 mg/dl), comparado con la monoterapia con estatinas (100 mg/dl), en 499 norteamericanos nativos con DM2 que resultó en la regresión del IMT pero que no disminuyó la incidencia de eventos CV.²⁷

Por otro lado, tres estudios en diferentes poblaciones han tenido buenos resultados aunque hay que destacar que en los dos primeros la comparación fue con placebo. El estudio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) demostró que la combinación de simvastatina/ezetimibe produjo una reducción de eventos CV significativa en pacientes con insuficiencia renal crónica, en comparación con placebo.²⁸ Resultados similares se obtuvieron en el estudio SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*) en el que la combinación de ezetimibe 10 mg más simvastatina 40 mg redujo significativamente los eventos coronarios en pacientes con estenosis aórtica, en comparación con placebo.²⁹ El último y más reciente es el estudio IMPROVE IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), el cual demostró que el tratamiento con simvastatina 40 mg/ezetimibe 10 mg en pacientes de alto riesgo, luego de haber presentado un síndrome coronario agudo, redujo la incidencia de eventos CV comparado con simvastatina 40 mg en monoterapia.³⁰

Para concluir, podemos decir que si bien existen contradicciones en los resultados de los estudios, el ezetimibe ha demostrado ser una droga segura y beneficiosa en algunos grupos de pacientes. En el futuro esperamos tener resultados más contundentes de estudios mejor diseñados para evaluar el beneficio de este fármaco.

Fibratos. Estos agonistas PPAR-alfa presentan efectos beneficiosos en los TG, LDL y HDL. Reducen la secreción hepática de VLDL y estimulan la LPL

produciendo un descenso de los triglicéridos del 40%-60%, aceleran la depuración de las LRT mediante la CETP produciendo una disminución del 20% del LDL y, además, aumentan un 15%-25% el HDL debido a un incremento de la síntesis de apoAI y ABCAI.

En prevención secundaria, dos estudios han demostrado beneficios. En el estudio VA-HIT (*Veterans Affaire High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group*) realizado en varones con HDL bajo y enfermedad coronaria, el tratamiento con gemfibrozil mostró una reducción del riesgo de presentar un infarto de miocardio no fatal del 23%, y de accidente isquémico transitorio del 59%. No se observó beneficio en la mortalidad CV, a excepción del punto final combinado de infarto no fatal y muerte por enfermedad coronaria.^{31,32} En un análisis *post hoc* del estudio BIP (*Bezafibrate Infarction Prevention Study*), el tratamiento con bezafibrato en pacientes con enfermedad coronaria también se asoció con una reducción significativa de eventos CV en el subgrupo con hipertrigliceridemia.³³

En prevención primaria también se observó beneficio. En el estudio HHS (*Helsinki Heart Study*) realizado con hombres con dislipidemia (C-No HDL > 200 mg/dl), el tratamiento con gemfibrozil redujo un 34% la incidencia de enfermedad coronaria. Además, en un análisis posterior se observó una reducción significativa del 71% de la incidencia de enfermedad coronaria en aquellos pacientes con TG ≥ 204 mg/dl y un cociente LDL/HDL > 5.³⁴ Por otro lado, en el estudio FIELD (*The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) en pacientes diabéticos, el tratamiento con 200 mg de fenofibrato no se asoció con disminución de eventos CV, excepto en el subgrupo con hipertrigliceridemia y HDL bajo (reducción del 27%).³⁵

En cuanto al tratamiento combinado con estatinas, hay un solo estudio que se destaca y con resultados desfavorables. El estudio ACCORD (*The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) aleatorizó a 5.518 pacientes diabéticos a recibir simvastatina/fenofibrato *versus* simvastatina/placebo. Si bien la mejoría del perfil lipídico fue la esperada, no se observaron diferencias en los puntos primarios (infarto no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muerte CV). Sólo se vio un beneficio,

aunque no significativo, en los pacientes con hipertrigliceridemia y HDL bajo³⁶ (Tabla 3).

Tabla 3. Estudios con fibratos: beneficio por subgrupos.

Estudio	Punto final primario: total de participantes (p)	Perfil lipídico del subgrupo (mg/dl)	Punto final primario: subgrupo (p)
ACCORD (Fenofibrato)	- 8% (0.32)	TG > 204 HDL < 34	- 31% (0.06)
BIP (Bezafibrato)	- 7.3% (0.24)	TG ≥ 200	- 39.5% (0.02)
FIELD (Fenofibrato)	- 11% (0.16)	TG ≥ 204 HDL < 42	- 27% (0.005)
HHS (Gemfibrozil)	- 34% (0.02)	TG ≥ 204 LDL/HDL > 5	- 71% (0.005)

Como conclusión, si bien los estudios con fibratos evidencian una disminución en los eventos CV no fatales (eventos coronarios), no dan resultados contundentes en cuanto al descenso en la mortalidad CV y total como se observó en varios metanálisis.^{37,38} Sin embargo, es indiscutible el beneficio en personas con hipertrigliceridemia y HDL bajo. Estos resultados también fueron corroborados en un metanálisis realizado en 2011, en el cual se mostró que el tratamiento con fibratos en monoterapia o combinado con estatinas en pacientes con hipertrigliceridemia y HDL bajo reduce los eventos CV.³⁹ Debido a que los pacientes con HFC presentan las características de los subgrupos beneficiados, los fibratos son una opción terapéutica a tener en cuenta. El gemfibrozil podría utilizarse como monoterapia en aquellos pacientes con TG > 500 mg/dl o con intolerancia a las estatinas, pero de ninguna manera puede ser combinado con estatinas, ya que al inhibir su glucuronización eleva su concentración en sangre, lo que aumenta la incidencia de rabdomiólisis. La combinación estatinas más fenofibrato es segura y bien tolerada, por lo cual es de elección;⁴⁰ aunque se debe tener precaución en los pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y otros cuadros que afecten el metabolismo de ambas drogas.

Niacina. El ácido nicotínico reduce un 20%-50% los TG, disminuye 5%-25% el LDL e incrementa el HDL un 15%-35%. Además, es la única droga hipolipemiente que disminuye las concentraciones de lipoproteína a. Si bien no se conoce totalmente el mecanismo de acción, la niacina disminuye

la secreción hepática de VLDL inhibiendo la producción de AGL por el tejido adiposo. Además, reduce la conversión de VLDL a LDL y transforma las partículas LDL pequeñas y densas, en partículas de mayor tamaño. Por otro lado, también aumenta el HDL y la apoAI, disminuyendo su catabolismo. La monoterapia con niacina demostró ser efectiva en el estudio CDP (*Coronary Drug Project*): entre los hombres con infarto de miocardio previo que recibieron niacina, en comparación con placebo, se observó una reducción significativa de reinfarto y eventos cerebrovasculares. Luego de diez años de finalizado, se observó una reducción en la mortalidad atribuible a la niacina.^{41,42}

No obstante, esta evidencia contrasta con los resultados de dos estudios recientes en los que se utilizaron estatinas combinadas con ácido nicotínico de liberación extendida (ER). El estudio AIM-HIGH incluyó 3414 pacientes de alto riesgo CV (enfermedad coronaria, SM, HTA y DM2) que recibieron simvastatina 40-80 mg con la meta de mantener el LDL entre 40-80 mg/dl, a los cuales aleatorizó a recibir niacina ER o placebo con el objetivo de evaluar la reducción del riesgo residual. A pesar de haber presentado un efecto favorable en cuanto a su perfil lipídico (descenso de TG, LDL y aumento de HDL) el estudio fue detenido prematuramente a los 32 meses por futilidad y por un incremento en la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico en el grupo tratado con niacina ER.⁴³ El estudio HPS2-THRIVE incluyó un gran número de pacientes (n = 25 673) con ECV, que realizaron tratamiento con simvastatina 40 mg con el fin de mantener el colesterol total en valores menores de 135 mg/dl para luego aleatorizarlos a recibir niacina de ER/laropiprant (inhibidor de la liberación de la prostaglandina D2) o placebo. La adición de niacina ER/laropiprant no produjo reducción de eventos CV y, además, mostró un aumento en la incidencia de DM2 (1.8%), infecciones (1.4%) y sangrado gastrointestinal y cerebral (0.7%).⁴⁴ Estos resultados no permiten avalar su uso en aquellos pacientes con ECV establecida en tratamiento con estatinas y con niveles de LDL adecuados. Además, lo observado en estos estudios coincide con un metanálisis reciente realizado por expertos del *Imperial College of London*, el cual demuestra que el tratamiento con niacina no reduce la mortalidad CV, IAM o accidente cerebrovascular (ACV) cuando se utiliza simultáneamente con

estatinas.³⁸ Finalmente, si bien los efectos sobre el perfil lipídico la hacen una droga atractiva para el manejo de la HFC, la evidencia actual y su influencia en el metabolismo glucémico hacen que esta droga haya caído en desuso en los últimos años.

Omega 3. Los ácidos grasos eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA) reducen los TG en un 30%-50% debido a que disminuyen la producción hepática de VLDL, aumentan la degradación de apoB, estimulan la actividad de la LPL en los tejidos periféricos y promueven la oxidación de los AGL. Los efectos sobre el HDL y LDL son mínimos, e incluso, de acuerdo con la preparación, pueden producir un aumento leve de este último.

Tanto en el estudio GISSI-Prevenzione (DHA-EPA) como en el estudio JELIS (*The Japan EPA Lipid Intervention Study*), se demostró que el beneficio en la reducción de los eventos CV es independiente de su influencia a nivel de lipídico. El primero, realizado en la era preestatinas (sólo el 45% de los pacientes las recibían) demostró que en sujetos con IAM reciente, la adición de 1 g/día de EPA/DHA al tratamiento convencional redujo de forma significativa la mortalidad total, pero por sobre todas las cosas se destacó la reducción en la incidencia de muerte súbita cardíaca.⁴⁵ El segundo demostró que la adición de 1800 mg de EPA al tratamiento con estatinas (pravastatina 10-20 mg o simvastatina 5-10 mg) en pacientes hipercolesterolémicos redujo significativamente el riesgo de presentar un evento coronario mayor, en comparación con aquellos tratados con estatinas solas, aunque en el análisis de subgrupos este resultado fue significativo sólo en prevención secundaria (presencia de enfermedad coronaria).⁴⁶ Sin embargo, los resultados de los estudios más recientes no fueron favorables. El estudio ORIGIN (*Outcome Reduction With an Initial Glargine Intervention*) se realizó con 12 536 sujetos con alto riesgo CV más algún grado de alteración del metabolismo de la glucosa. Luego del seguimiento (6.2 años) se constató que aunque los niveles de TG se redujeron más (14.5 mg/dl) en los pacientes que recibieron tratamiento con omega 3 en comparación con aquellos que no lo recibieron, no hubo diferencias en la incidencia de mortalidad CV ni episodios CV mayores.⁴⁷ Acorde con estos resultados, en 2012 se publicó un metanálisis de 20 estudios que incluyó 68 680 pacientes con riesgo CV alto (prevención primaria y secundaria) en

los que se administró de forma aleatoria omega 3 *versus* dieta o placebo, donde se demostró que el tratamiento con omega 3 no redujo de forma significativa la incidencia de mortalidad por todas las causas, muerte súbita cardíaca, IAM, o ACV; sólo se vio una reducción del 9% de muerte CV; sin embargo, al analizarla en conjunto con otras variables resultó no significativa.⁴⁸ Por otro lado, un metanálisis en pacientes con enfermedad coronaria establecida publicado en mayo de 2014, que incluyó 14 estudios clínicos, comparó 16 338 pacientes que recibieron omega 3 con 16 318 que recibieron placebo. Aunque en el grupo asignado a omega 3 no se demostró una reducción en la incidencia de eventos CV mayores, se observó una reducción significativa de la mortalidad (total, cardíaca y muerte súbita) y de la incidencia de IAM. Además, en un análisis de subgrupos en los pacientes con enfermedad coronaria pero que no habían presentado un evento coronario agudo, se observó una reducción significativa de la incidencia de eventos CV mayores asociada con el tratamiento con omega 3.⁴⁹

La Asociación Americana del Corazón recomienda la administración de 1 gramo de EPA/DHA en aquellos pacientes con enfermedad coronaria documentada, y de acuerdo con los resultados del último metanálisis, este subgrupo tendría beneficio. Debido a la controversia y disparidad de los resultados, sería apropiado llevar a cabo otros estudios diferenciando los grupos de riesgo de ECV para poder establecer recomendaciones. Si bien su efecto en la reducción de riesgo es controvertido, en dosis mayores (2-4 gramos) ha demostrado ser una droga segura y efectiva para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, por lo cual es una opción en los pacientes con HFC con un beneficio adicional en aquellos con enfermedad coronaria.

Tratamiento con drogas nuevas

Mipomersen. Es un oligonucleótido antisentido que se une al ARNm de la apoB100 inhibiendo su síntesis. Estudios clínicos realizados en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota en tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas mostraron una reducción significativa del LDL (24.7%), C-No HDL (24.5%) y apoB (26.8%).⁵⁰⁻⁵² Aunque actualmente sólo está aprobada para el tratamiento de la

hipercolesterolemia familiar homocigota, esta droga podría ser beneficiosa en la HFC ya que reduce no sólo el LDL sino que ha demostrado reducir en forma significativa el C-No HDL y la apoB. Por otro lado, hay que tener en cuenta que su principal efecto adverso es la esteatosis hepática, por lo cual se debería restringir su uso a los pacientes con HFC sin hígado graso.

Lomitapide. Es un inhibidor de la MTP; esta proteína microsomal es la encargada de transferir TG a la apoproteína B nascente y al estar inhibida su funcionalidad la apoB se degrada vía proteosoma disminuyendo la producción de VLDL. Reduce de forma significativa el LDL (38%), el C-No HDL (39%) y la apoB (43%). Al día de hoy sólo está aprobada para su uso en la hipercolesterolemia familiar homocigota, y al igual que el mipomersen, podría disminuir la sobreproducción hepática de VLDL en la HFC pero también con la desventaja de la esteatosis hepática, lo que limitaría el uso en estos pacientes.^{53,54}

Anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9. La enzima PCSK9 regula la vida media del receptor de LDL promoviendo su degradación vía lisosoma en lugar de su reciclaje, por lo tanto su inhibición mediante anticuerpos monoclonales disminuye su catabolismo. Además, las estatinas tienen un efecto sinérgico con estas drogas, ya que al inhibir la enzima HMG CoA reductasa disminuyen la síntesis de colesterol intracelular, esto activa el SREBP2 que aumenta la expresión de receptores de LDL, pero que a su vez aumenta la expresión de PCSK9, lo que ocasiona que parte de los receptores producidos se degraden por la activación concomitante del PCSK9. Este efecto sinérgico, sumado a que los niveles de PCSK9 están elevados en los pacientes con HFC, hacen promisorias a estas drogas. Actualmente se encuentran en desarrollo varias moléculas, y aunque todavía no están aprobadas para su uso, se deberían tener en cuenta como una alternativa para el tratamiento combinado.

Inhibidores de la CETP. La proteína CETP facilita el intercambio de colesterol esterificado y TG entre las lipoproteínas. Su inhibición produce aumento del HDL, descenso del LDL (proporcional a la potencia de la inhibición) y reducción del número de partículas de apoB100. En la HFC la actividad de la proteína CETP está aumentada, por lo cual es

una opción terapéutica a considerar. El torcetrapib y el dalcetrapib fueron las primeras drogas evaluadas y ambas fueron discontinuadas. El tratamiento con torcetrapib en el estudio ILLUMINATE (*Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events*) se asoció con mayor riesgo de muerte y eventos cardiovasculares a pesar del incremento del HDL (72%) y del descenso del LDL (25%). Este efecto fue asociado posteriormente con un incremento de la presión arterial debido a un aumento de los niveles de aldosterona producidos por el torcetrapib.⁵⁵ En el estudio Dal-OUTCOMES, el tratamiento con dalcetrapib (inhibidor de baja potencia de CETP) no produjo beneficio sobre el grupo placebo a pesar del aumento del HDL (30%-40%).⁵⁶ En la actualidad hay dos drogas en estudio: evacetrapib y anacetrapib. El estudio ACCELERATE evalúa el evacetrapib, el cual produce un incremento del 80% del HDL y un descenso del 10% del LDL, y el estudio HPS3-REVEAL hace lo propio con el anacetrapib, que es todavía más potente que el anterior, alcanzando incrementos del 140% para el HDL y un descenso del 40% para el LDL.

Agonistas duales PPAR-gamma y PPAR alfa (glitazares). Estas drogas estimulan ambos subtipos de receptores PPAR alfa y gamma alterando la transcripción de genes involucrados en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Presentan propiedades insulinosensibilizantes (gamma) e hipolipemiantes (alfa). Si bien su aparición generó muchas expectativas, los resultados de los estudios clínicos fueron desalentadores. El muraglitazar y el tesaglitazar fueron discontinuados en 2006 por producir aumento de la creatinina y descenso del filtrado glomerular. El estudio ALECARDIO con aleglitazar fue interrumpido en 2013 por un incremento de la incidencia de fracturas, insuficiencia cardíaca y hemorragia digestiva asociadas con el tratamiento.⁵⁷ Aunque al día de hoy ninguna de estas drogas tuvo éxito en los estudios clínicos debido a sus efectos adversos, los agonistas duales siguen siendo una alternativa atractiva, especialmente en estos pacientes. En el futuro podrían surgir nuevos agentes sin estos efectos adversos asociados.

Control de los factores de riesgo asociados

Sobrepeso/Obesidad. Los cambios en el estilo de vida son una medida fundamental, y como se ha

demostrado en numerosos estudios, el descenso de peso es beneficioso en el manejo de los factores de riesgo CV. La pérdida de peso mejora la RI y disminuye la producción de AGL, lo que lleva a un descenso de la producción de VLDL y TG. Una reducción de peso de tan sólo 5%-10% produce una disminución del 25% en los TG y del 15% en el LDL, además de un aumento del 8% en el HDL.

Otros estudios han demostrado que una dieta isocalórica, baja en azúcares simples, produce descenso de los TG y de LDL pequeñas y densas mientras eleva el HDL. A su vez, la adopción de una dieta mediterránea, rica en hidratos de carbono complejos y grasas monoinsaturadas ha demostrado proteger de la ECV. Un metanálisis de 35 estudios clínicos (n = 500 000) mostró que la dieta mediterránea fue ampliamente protectora de ECV, con un riesgo 31% menor de desarrollar SM.⁵⁸

Si bien la dieta y el descenso de peso han demostrado beneficio en la dislipidemia aterogénica y la RI, los estudios no están realizados en pacientes con HFC. Al día de hoy, sólo hay un estudio clínico que evaluó estas medidas específicamente en esta población. Este trabajo, publicado en 2014, evaluó los efectos del descenso de peso en el perfil lipídico en pacientes con hipercolesterolemia familiar e HFC. Cincuenta pacientes con HFC y sobrepeso fueron sometidos a una dieta hipocalórica, logrando un descenso del 6.6% y 7.6% de peso a los 3 y 6 meses, respectivamente. Estos resultados fueron asociados con mejoría del perfil lipídico, con diferencias significativas en el C-No HDL y TG, además de observarse una reducción de la glucemia y de los valores de proteína C-reactiva. Estos hallazgos tienen repercusiones clínicas ya que en individuos con HFC y sobrepeso, la pérdida de peso debería ser una estrategia fundamental porque mejora el perfil lipídico.⁵⁹

Sedentarismo. Como se ha demostrado en diversos estudios observacionales, la actividad física tiene una relación inversa con el riesgo CV.⁶⁰ El ejercicio aeróbico disminuye los niveles de TG, reduciendo la secreción de VLDL y aumentando su depuración, además de incrementar los niveles de HDL.⁶¹ Estos efectos en el metabolismo lipídico se pueden atribuir al descenso de peso, aumento de la sensibilidad hepática a la insulina e incremento de la actividad de la LPL. Si bien no hay estudios específicos en

esta población, estos efectos son favorables en la dislipidemia aterogénica, por lo cual los pacientes con HFC se podrían beneficiar con esta medida.

Tratamiento del trastorno del metabolismo de la glucemia. Los pacientes con HFC y DM2 concomitante tienen mayor mortalidad y tres veces más eventos CV que aquellos sin DM2. Debido a la asociación frecuente de estas dos enfermedades es importante prestar especial atención en la prevención y detección de DM2 en estos pacientes. En la actualidad sólo la metformina y la pioglitazona han demostrado reducir la incidencia de DM2 y complicaciones CV en aquellos pacientes con alteración del metabolismo glucémico.^{62,63} Aunque la metformina no presenta un beneficio adicional en el perfil lipídico en los pacientes con HFC, se la recomienda como tratamiento desde el inicio del diagnóstico de DBT junto con los cambios del estilo de vida, ya que ha demostrado reducir la mortalidad CV y la mortalidad total.⁶³

Por otra parte, la pioglitazona es una opción a considerar en estos pacientes debido a su efecto beneficioso en el perfil lipídico, en varios niveles:

- 1- aumenta la masa de tejido adiposo disminuyendo el flujo de AGL al hígado,
- 2- aumenta los niveles de adiponectina,
- 3- disminuye en un 40% la lipogénesis *de novo* hepática.

Como resultado, se reduce la resistencia hepática a la insulina y la grasa hepática. Si bien el tratamiento con pioglitazona reduce los TG, este efecto podría atribuirse a un aumento de la lipólisis, ya que la producción de VLDL permanece inalterada.

Al día de hoy, dos estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, pero con un número reducido de participantes, se han realizado con pioglitazona en pacientes con HFC. El resultado fue favorable en ambos trabajos, observándose una mejoría en la esteatosis hepática, RI y tamaño de las partículas de LDL luego del tratamiento.^{64,65} Además, en uno de los estudios hubo una reducción del 27% en el valor de TG.⁶⁵ Pese a que la pioglitazona no se utiliza frecuentemente por sus efectos adversos, es una alternativa terapéutica eficaz en pacientes

con HFC y diabetes, por lo cual debe ser tenida en cuenta.

Tratamiento de la hipertensión arterial. La HTA se asocia frecuentemente con la HFC y es un factor independiente de riesgo CV. Siempre se debe hacer hincapié en la detección y en la evaluación de daño de órgano blanco. El objetivo de presión arterial en estos pacientes debe ser menor de 140/90 mm Hg y el tratamiento farmacológico debe iniciarse de forma temprana desde el momento del diagnóstico junto con la modificación del estilo de vida. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y los antagonistas del calcio son los más recomendables en estos pacientes debido a su perfil metabólico neutro.⁶⁶

CONCLUSIÓN

La HFC es una enfermedad compleja, caracterizada por hipertrigliceridemia, HDL bajo y presencia de LDL pequeñas y densas. Pese a que es la dislipidemia genética más frecuente e implica un riesgo CV elevado, se conoce poco de ella, lo que la convierte en una enfermedad subdiagnosticada y por lo tanto subtratada. Entre las causas principales está la falta de consenso en los criterios diagnósticos y la ausencia de guías específicas para su manejo. Por ejemplo, el ATP III y las guías de la Sociedad Americana de Cardiología (2013) no la incluyen en ninguna categoría de riesgo, por lo que la Guía Europea es la única que la contempla dentro del grupo de dislipidemias genéticas, incluyéndola en la categoría de alto riesgo CV.^{11-16,67}

Por otro lado, el principal objetivo de todas las guías de tratamiento de las dislipidemias es el LDL, planteándose como objetivo secundario el C-No HDL; la medición de la apoB es aún subutilizada que el C-No HDL. La guía europea propone la determinación de apoB como objetivo secundario pero no hay consenso con otras guías sobre la metas. La determinación de C-No HDL y apoB proporciona una mejor estimación de riesgo en estos pacientes, por lo cual deberían ser los objetivos primarios de tratamiento.

También es importante destacar que si bien los pacientes con dislipidemia combinada están incluidos en numerosos estudios clínicos con diferentes drogas,

no hay ensayos realizados específicamente en esta población, lo que tiene consecuencias en la falta de guías, así como en la determinación de objetivos de tratamiento.

Las estatinas son la piedra angular del tratamiento de estos pacientes y el manejo del riesgo residual conlleva un gran desafío. A pesar de la optimización del perfil lipídico con la adición de otras drogas, los resultados en la reducción del riesgo CV son dispares. El beneficio de los fibratos en la población con hipertrigliceridemia y HDL bajo, característica de estos pacientes, está bien establecido, destacándose además que se mantiene en aquellos individuos tratados con estatinas. También el omega 3 ha demostrado beneficio sobre la mortalidad en los pacientes con enfermedad coronaria establecida. Por último, resulta interesante destacar que las nuevas drogas son promisorias, sin embargo, hay que aguardar los resultados de los estudios.

Asimismo es fundamental el diagnóstico temprano y el tratamiento de las enfermedades asociadas ya que éstas incrementan el riesgo CV.

Cabe destacar que los puntajes de riesgo tradicionales subestiman el riesgo en estos pacientes, al no permitir su correcta clasificación dentro de la categoría de pacientes con alto riesgo CV, lo que nos conduce inevitablemente al subtratamiento de esta enfermedad. Finalmente, y con el fin de mejorar el diagnóstico de la HFC, su presencia debería sospecharse en todos los pacientes con hipertrigliceridemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute family heart study. *Circulation* 2003; 108:519-23.
2. Wiesbauer F, Blessberger H, Azar D, et al. Familial-combined hyperlipidemia in very young myocardial infarction survivors. *Eur Heart J* 2009; 30:1073-1079.
3. Pajukanta P, Lilja HE, et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet* 2004; 36:371-376.
4. Chait A, Albres JJ, Brunzell JD. Very low density lipoprotein overproduction in genetics forms of hypertriglyceridemia. *Eur J Clin Invest* 1980; 10:17-22.
5. Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ. Low density lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1984; 4:614-624.
6. Castro Cabezas M, De Bruin TWA, Jansen H, Kock LA. Impaired chylomicron remnant clearance in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:804-814.
7. Castro Cabezas M, Erkelens DW, Kock LA, de Bruin TWA. Postprandial apolipoprotein B100 and B48 metabolism in familial combined hyperlipidemia before and after reduction of fasting plasma triglycerides. *Eur J Clin Invest* 1994; 24:669-678.
8. Arca M, Cambuli VM, et al. Serum adiponectin is decrease in patients with familial combined hyperlipidemia and normolipemic relatives and is influenced by lipid-lowering treatment. *Nutr, Metab and Cardio Diseases* 2009; 19:660-666.
9. Brouwers MCGJ, Konrad RJ, et al. Plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 levels are related to markers of cholesterol synthesis in familial combined hyperlipidemia. *Nutr, Metab and Cardio Diseases* 2013; 23:1115-1121.
10. Sniderman AD, Castro Cabezas M, et al. A proposal to redefine familial combined hyperlipidemia: third workshop on FCHL held in Barcelona from 3 to 5 May 2001, during scientific sessions of European Society for Clinical Investigation. *Eur J Clin Invest* 2002; 32:71-73.
11. Comité de la ESC para la elaboración de guías de práctica clínica (GCP). *Rev Esp Cardiología* 2011; 64(12):1168e1-e60.
12. Liu J, Sempos CT, et al. Non-high density lipoprotein and very low density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary Heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 98:1363-1368.
13. Boekholdt SM, Arsenault BJ, et al. Association of ldl cholesterol, non hdl cholesterol, and apolipoprotein b leves with risk of cardiovascular events among patients traeted with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307:1302-1309.
14. Walldius G, Jungner I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358:2026-2033.
15. Stein E, Sniderman A, et al. Assesment of reaching goal in patients with combined hyperlipidemia: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, or apolipoprotein B. *Am J Cardiol* 2005; 96[suppl]:36K-43K.
16. Grundy SM, Cleeman JI, et al. Implications of recent clinical trials for the National Colesterol Education Progam Adult Treatment Panel III Guidelines. *NCEP Report. Circulation* 2004; 110:227-239.

17. Jacobson T, Ito M, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1. *J of Clinical Lipidology* 2014; 8:473-488.
18. Miller M, Stone NJ, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123:2292-233.
19. Despres JP, Lemieux I, et al. HDL cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: The Quebec cardiovascular study. *Atherosclerosis* 2000; 153:263-72.
20. Barter P, Gotto AM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *NEJM* 2007; 357:1301-1310.
21. Krauss RM. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Current Opinion in Lipidology* 2010; 21:305-11.
22. Robinson JG, Wang S, et al. Meta-analysis of the relationship between non-high density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:316-322.
23. Hunninghake DB, Stein EA, et al. Rosuvastatin improves the atherogenic and atheroprotective lipid profiles in patients with hypertriglyceridemia. *Coron Artery Dis* 2004; 15:115-123.
24. Maki K, Ridker P, et al. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J of Clinical Lipidology* 2014; 8:S17-S29.
25. Haldelsman Y. Role of bile acid sequestrants in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(2):S244-50.
26. Kastelein JJ, Akdim F, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *NEJM* 2008; 358:1431-43.
27. Howard BV, Roman MJ, et al. Effect of lower target targets for blood pressure and ldl cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA* 2008; 299(14):1678-89.
28. Baigent C, Landray MJ, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2181-92.
29. Carabello BA. The SEAS trial. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12(2):122-4.
30. Blazing M, Giugliano R, et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: Final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J* 2014; 168:205-212.e1.
31. Robins HB, Robins SJ, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with mayor coronary events: VA-HIT: a rondomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1585-1591.
32. Rubins HB, Robins SJ, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoproteins Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002; 162:2597-2604.
33. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducong Triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2010; 102:21-27.
34. Frick MH, Elo O, et al. Helsinki Heart Study: a primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia; safety on treatment, change in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *NEJM* 1987; 317:1237-1245.
35. Scott R, O'Brien R, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2009; 32:493-498.
36. Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes. *NEJM* 2010; 362:1563-1574.
37. Jun M, Foote C, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a sistematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:1875-84.
38. Keene D, Shun-Shin M. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117 411 patients. *BMJ* 2014; 349:g4379.
39. Lee M, Saver J, et al. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: A meta- analysis. *Atherosclerosis* 2011; 217:492-498.
40. Jinrui G, Fanbo M, et al. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2012; 110:1296-1301.
41. Coronary Drug Proyect Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231: 360-381.
42. Canner PL, Berge KG, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Proyect patients: long term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1245-1255.
43. Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin treatment. *NEJM* 2011; 365:2255-67.
44. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *NEJM* 2014; 371:203-212.

45. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *JAMA* 1999; 354:447-455.
46. Yokoyama M, Origasa H, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369:1090-1098.
47. Bosch J, Gerstein HC, et al. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglucemia. *NEJM* 2012; 367:309-318.
48. Elisaf MS et al.: Omega-3 fatty acid supplementation not associated with lower risk of major cardiovascular disease events. *JAMA* 2012; 308[10]:1024-1033.
49. Wen, Y.T, Dai J.H, et al. Effects of Omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Met and Cardiovas Dis* 2014; 24:470-475.
50. Raal FJ, Santos RD, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375 (9719):998-1006.
51. Akdim F, Visser ME, et al. Effect of Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, on LDL cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2010; 105(10):1413-9.
52. Stein EA, Dufour R, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibitor with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomised, double blinded, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2012; 126(19):2283-92.
53. Cuchel M, Bloedon LT, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *NEJM* 2007; 356(2):148-56.
54. Cuchel M, Meagher EA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381(9860):40-6.
55. Barter PJ, Caulfield M, et al. Effects of torcetrapib in patients at a high risk for coronary events. *NEJM* 2007; 357:2109-22.
56. Schwartz GG, Olsson AG, et al. Rationale and design of the dal- OUTCOMES trial: efficacy and safety of dacetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2009; 158:896-901. e893.
57. Roche halts investigation of aleglitazar following regular safety review of phase III trial. 10 Jul 2013. http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2013-07-10.htm.
58. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components. A meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(11):1299-1313.
59. Mateo-Gallego R, Perez Calahorra S, et al. Serum lipid responses to weight loss differ between overweight adults with familiar hypercholesterolemia and those with familiar combined hyperlipidemia. *J Nutr* 2014; 144:1219-1226.
60. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2010:1-60.
61. Magkos F, Wright DC, et al. Lipid metabolism response to a single, prolonged bout of endurance exercise in healthy young men. *American J of Physiology Endocrinology and Metabolism* 2006; 290:355-62.
62. Dormandy JA, Charbonnel B, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1279-1289.
63. UKPDS group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352:854-65.
64. Abbink EJ, De Graaf J, et al. Effects of pioglitazone in familial combined hyperlipidaemia. *J Intern Med* 2006; 259:107-116.
65. Thomas EL, Potter E, et al. Pioglitazone added to conventional lipid-lowering treatment in familial combined hyperlipidaemia improves parameters of metabolic control: reaction to liver, muscle and regional body fat content. *Atherosclerosis* 2007; 195:e181-e190.
66. Mancia G, Fagard R, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2013; 31:1281-357.
67. Expert Panel Members. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation* 2014;129[suppl 2]:S1-S45.

Más allá del LDL-colesterol: rol de la inflamación en el desarrollo y complicaciones de la aterosclerosis

Dr. Alberto J. Lorenzatti^{1,2}

¹ Médico cardiólogo, Jefe de Prevención Cardiovascular, Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina; ² Codirector, Instituto Médico DAMIC/ Fundación Rusculleda, Córdoba, Argentina

Resumen

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica constituye la principal causa de muerte a nivel global. Si bien la utilización de medicamentos de comprobada eficacia como las estatinas, y más recientemente los inhibidores de PCSK9, junto con los avances en las técnicas de revascularización han permitido disminuir la morbimortalidad, sigue existiendo un elevado riesgo residual. De hecho, la probabilidad de un nuevo infarto de miocardio continúa siendo muy alta durante los cinco años posteriores al cuadro coronario agudo inicial, por lo que resulta necesario contar con nuevas terapias para prevenir la progresión de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y sus complicaciones. Por otra parte, y aunque la aterosclerosis ha sido identificada como una enfermedad con una clara base inflamatoria a partir de datos convincentes de estudios con animales y con seres humanos, las aplicaciones clínicas relacionadas con este conocimiento han sido escasas. Recientemente, el estudio CANTOS ha mostrado una rotunda evidencia de que una intervención antiinflamatoria con el anticuerpo monoclonal canakinumab reduce los eventos vasculares en pacientes con enfermedad coronaria bajo tratamiento convencional, pero sin afectar los niveles de colesterol. En esta revisión se presenta una descripción del papel de la inflamación en el proceso aterogénico y se examina la aplicabilidad clínica de dicha intervención antiinflamatoria, así como la de otros agentes diseñados para prevenir eventos cardiovasculares que están siendo investigados en ensayos clínicos en curso.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) es la principal causa de muerte a nivel global. A pesar de ser una enfermedad multifactorial, pruebas convincentes de estudios epidemiológicos, de intervención farmacológica y de aleatorización mendeliana, han establecido que las concentraciones elevadas de colesterol promueven las lesiones ateroscleróticas. Aunque se ha demostrado que las terapias reductoras de lípidos basadas en estatinas disminuyen los eventos cardiovasculares (CV), aun después de una significativa reducción de los niveles de LDL-colesterol (LDL-C), todavía existe un riesgo residual significativo que no puede ser ignorado. Más allá de los continuos avances en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos o crónicos con intervenciones basadas en revascularización y farmacoterapia, todavía se necesitan terapias adicionales para reducir la tasa de eventos CV recurrentes, que sigue siendo elevada.^{1,2}

Inflamación y aterosclerosis

Durante muchos años, la aterosclerosis ha sido considerada como una enfermedad degenerativa causada por la acumulación focal y continua de colesterol y células sanguíneas en la íntima arterial. Es así que la idea de la aterosclerosis como una

Recibido en febrero de 2018 – Aceptado en marzo de 2018
El autor declara no tener conflictos de interés.

Correspondencia

Dr. Alberto Lorenzatti. E-mail: alberto.lorenzatti@gmail.com

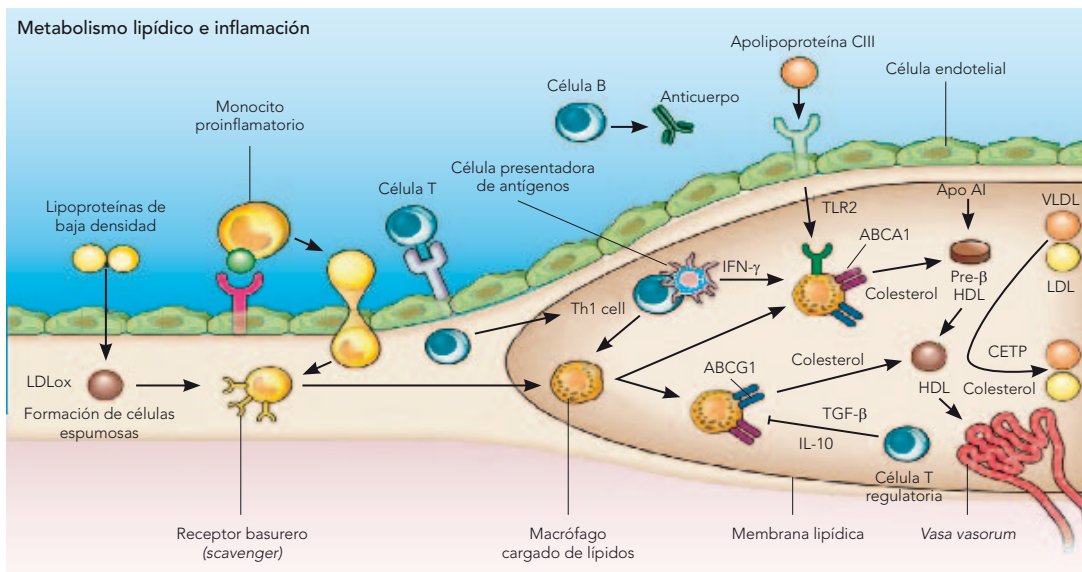


Figura 1. El complejo escenario de la interacción entre partículas LDL y otras lipoproteínas y la respuesta inflamatoria dentro de la íntima, en el inicio y la progresión de las lesiones ateroscleróticas (reproducido con permiso de los autores).

Fuente: Lorenzatti A, Vilariño J, *Lipidología Presente y Futuro*, Ed. Med Sur, 2013.

LDL: lipoproteínas de baja densidad; LDLox: lipoproteínas de baja densidad oxidadas; Apo CIII: apolipoproteína CIII; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; TLR2: receptor tipo *Toll-2*; Th1 cell: célula Th1; IFN : interferon gamma; ABCA1: transportador dependiente de la unión de ATP; ABCG1: transportador de colesterol G1 dependiente de unión a ATP; IL-10: interleuquina 10; TGF-B: factor de crecimiento transformante beta; Apo A1: apolipoproteína A1; HDL: lipoproteína de alta densidad; CETP: proteína de transferencia de ésteres de colesterol.

enfermedad asociada con los lípidos ha dominado casi con exclusividad el concepto fisiopatológico de esta enfermedad. Sin embargo, en los últimos 20 a 30 años dicha visión se ha modificado debido a nuevas evidencias de que la aterosclerosis es predominantemente una alteración inflamatoria crónica de la pared vascular. Este concepto no es novedoso en tanto y en cuanto la sospecha sobre el rol de la inflamación en la patogenia de la aterosclerosis tuvo su origen a partir de observaciones realizadas por los grandes patólogos del siglo XIX como Virchow y otros.³ Sin embargo, sólo en los últimos años se ha reconocido la inflamación crónica como un factor contribuyente en el desarrollo, la progresión y las complicaciones de la aterosclerosis, con nuevas pruebas que sustentan la condición inflamatoria de dicha enfermedad.

Es importante considerar que si bien el propósito de un proceso inflamatorio es la resolución de lesiones, patógenos o infecciones, iniciando una necesaria respuesta apropiada, la inflamación crónica representa de hecho una desviación de una respuesta natural biológica hacia una respuesta anormal, patológica.

De este modo, la aterosclerosis es una afección condicionada por anomalías cuantitativas y cualitativas de las lipoproteínas en conjunción con una respuesta inflamatoria también anormal (Figura 1).

En contraste con los eventos inflamatorios agudos, que son típicamente autolimitados, la aterosclerosis se muestra como una condición inflamatoria no resuelta, que carece de la fase típica de resolución que pasa de la inflamación a la regeneración tisular.⁴

En la aterosclerosis, la inflamación comienza y evoluciona en respuesta a la acumulación de colesterol en la íntima arterial. Sin embargo, nuevos conceptos sobre inmunidad innata han aclarado la comprensión de los caminos que conducen a la inflamación, dejando en claro que las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas desempeñan un papel fundamental a lo largo de la iniciación, la progresión y las consecuencias clínicas de la enfermedad aterosclerótica.

En las etapas iniciales se suceden la activación de células endoteliales y el reclutamiento de células

inflamatorias en la pared vascular, dando lugar a una amplia variedad de macrófagos derivados de monocitos, leucocitos T, mastocitos y células dendríticas, entre otras.⁵⁻⁷

Alteraciones estructurales, en particular la exposición de proteoglicanos, facilitan la retención de partículas de LDL en la íntima, donde sufren modificaciones oxidativas promovidas por especies reactivas de oxígeno y por células inflamatorias. A consecuencia de ello, dichas lipoproteínas modificadas son proinflamatorias, contribuyendo a la activación endotelial. Facilitado por moléculas de adhesión, los diferentes tipos de leucocitos se adhieren sobre el endotelio activado que recubre los lípidos retenidos, y a la vez producen citoquinas proinflamatorias.^{8,9}

Los macrófagos derivados de monocitos toman la LDL oxidada (Ox-LDL) a través de receptores “basureros”, transformándose a partir de la acumulación permanente de lípidos en células conocidas como espumosas.¹⁰ La participación del proceso inflamatorio se evidencia notablemente en los cuadros coronarios agudos en los que las placas inestables propensas a la ruptura se caracterizan por la infiltración de diferentes células inflamatorias, un núcleo lipídico grande y friable y una capa fibrosa delgada.^{11,12}

Recientemente, los cristales de colesterol han sido identificados como una señal de peligro endógeno que inicia una respuesta inflamatoria mediante la estimulación de un receptor clave: NLRP3. Debido a la retención de lipoproteínas en la pared arterial, la acumulación de colesterol puede dar lugar a la formación de cristales de colesterol, que son absorbidos por los macrófagos y provocan una reacción inflamatoria a través de la activación del receptor NLRP3 o “inflamasona”, dando lugar a una cascada amplificada de respuestas inmunes. Por lo tanto, los cristales de colesterol pueden ser un factor iniciador o de exacerbación en el proceso aterosclerótico.^{13,14}

La función principal del NLRP3 es detectar material fagocitado y retransmitir la señal que da lugar a la secreción de interleuquina 1 β (IL-1 β), como prointerleuquina. La IL-1 β bioactiva y la IL-18 llevan al aumento de la producción de otras citoquinas más

abajo en la cascada inflamatoria. La IL-1 β y la IL-6, entre otros mediadores inflamatorios sistémicos como el TNF- α , se liberan en la circulación y conducen a la producción hepática de proteína C-reactiva (PCR).^{15,16} Los cristales de colesterol pueden contribuir a la ruptura de células espumosas y a la expansión de los núcleos necróticos ricos en lípidos de las placas vulnerables.

De este modo, el inflamasona NLRP3 ha surgido ahora como un nexo entre la inflamación y el metabolismo del colesterol en el proceso aterosclerótico.^{17,18}

La inflamación, causa, más que consecuencia, en el proceso aterosclerótico

Se halla suficientemente demostrado que los niveles séricos de biomarcadores de inflamación, como la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCR-as), predicen de manera independiente el riesgo de enfermedad CV en estudios observacionales.^{19,20} Asimismo, en diferentes metanálisis, también se ha concluido que la PCR es tan relevante para la predicción del riesgo vascular como lo es el colesterol. En la actualidad, más de 60 estudios prospectivos han confirmado que una variedad de biomarcadores inflamatorios, como la PCR, la IL-6, el TNF- α , la P-selectina, el amiloide sérico A, el fibrinógeno y las moléculas de adhesión, se hallan asociados con un aumento del riesgo de eventos CV futuros.²¹

A pesar de estos y muchos otros datos convincentes, la confirmación final de la hipótesis inflamatoria de la aterosclerosis ha permanecido esquivada.

Entre estos biomarcadores, la PCR-as es considerada hoy un estándar para la predicción del riesgo CV. Sin embargo, y no obstante que la PCR ha sido fuertemente vinculada al proceso aterosclerótico, no existe evidencia suficientemente concluyente que demuestre un papel funcional de dicho biomarcador en la enfermedad CV aterosclerótica.

Sabemos que el tratamiento con estatinas disminuye los niveles de LDL-C y de PCR-as junto con una reducción concurrente en el número de eventos CV. Las primeras evidencias de esto provinieron de los estudios CARE (Colesterol y

Eventos Recurrentes, prevención secundaria del infarto de miocardio -IM-),²² con pravastatina, y del estudio AFCAPS/TexCAPS (prevención primaria) con lovastatina,²³ pero el papel de la PCR-as en la prevención de la enfermedad CV se hizo más claramente visible con los resultados del estudio JUPITER (Justificación para el Uso de Estatinas en la Prevención: una Evaluación de Intervención Evaluando Rosuvastatina).²⁴ El JUPITER aleatorizó 17 802 hombres y mujeres con riesgo CV intermedio o bajo y LDL-C < 130 mg/dl y PCRas > 2 mg/l, a recibir rosuvastatina 20 mg o placebo. El ensayo fue interrumpido prematuramente debido a una reducción del riesgo relativo muy significativa (44%) (IC 95%: 0.46-0.69; p < 0.00001) en el punto final primario combinado de IM, *stroke*, revascularización, hospitalización por angina inestable o muerte por causa CV. En el estudio JUPITER se encontró que el grado de reducción de la PCR-as con rosuvastatina predecía el beneficio terapéutico, independientemente del efecto hipolipemiante.²⁵ Asimismo, se observó que en aquellos individuos que alcanzaron niveles muy bajos de LDL-C (< 70 mg/dl) y de PCR-as (< 1 mg/l) la reducción del riesgo relativo para eventos CV fue del 79%, IC 95%: 0.09-0.52; p < 0.0001.

De manera similar, en dos ensayos de prevención secundaria: PROVE-IT TIMI 22 y REVERSAL,^{26,27} subestudios relacionados con la inflamación, demostraron que la terapia con atorvastatina 80 mg, en comparación con la pravastatina 40 mg, logró también, junto con una mayor reducción de los niveles de LDL-C, una disminución en los niveles de PCR-as, estando ambos asociados con una importante reducción en los eventos clínicos y una progresión más lenta de lesiones ateroscleróticas.

Más recientemente, en el estudio IMPROVE-IT, también se analizó la relación entre el logro de ambos objetivos, LDL-C y PCR-as con el punto final primario –muerte CV, evento coronario mayor o *stroke*– para pacientes asignados aleatoriamente a recibir simvastatina en monoterapia o la combinación de simvastatina más ezetimibe. En los 15 179 pacientes estudiados, la simvastatina más ezetimibe aumentó significativamente la probabilidad de alcanzar los objetivos predefinidos de LDL-C < 70 mg/dl y PCR-as < 2 mg/l. Quienes lograron ambos objetivos (39%) tuvieron tasas de

eventos primarios más bajas que aquellos (14%) que no los alcanzaron (38.9% frente a 28.0%; HR: 0.73; IC 95%: 0.66-0.81; p < 0.001).²⁸

La asociación epidemiológica entre los niveles elevados de PCR-as y ECVA se halla bien establecida, pero no había pruebas concluyentes de que la sola reducción de los niveles de PCR-as prevendría eventos CV.²¹

Una cuestión fundamental sería, además, si la inflamación juega un papel significativo en pacientes que alcanzan niveles muy bajos de LDL-C cercanos a los 30 mg/dl cuando son tratados con inhibidores de la PCSK9. Sabemos que estas potentes intervenciones para la reducción de LDL-C no han mostrado reducir los niveles de PCR-as y, sin embargo, el estudio Fourier con evolocumab (un anticuerpo monoclonal inhibidor de PCSK9) corroboró una significativa disminución de eventos CV con este tipo de intervención, más allá de lo alcanzado con estatinas.²⁹

Estudio CANTOS: la esperada prueba de concepto

La PCR se produce en el hígado, estimulada por IL-1 β , TNF- α e IL-6. La experimentación básica ha indicado que la interferencia de dichas citoquinas es un enfoque emergente de terapia antiinflamatoria que podría reducir la aterosclerosis.^{30,31} De las diversas vías y mediadores inflamatorios potencialmente implicados en la aterogénesis, en la respuesta inflamatoria innata la IL-1 es considerada una citoquina principal en las inflamaciones locales y sistémicas y parecería desempeñar un papel central en la aterosclerosis. Paralelamente, el bloqueo de la actividad de IL-1 ha revelado el rol fisiopatológico de esta citoquina en un amplio espectro de enfermedades.^{32,33}

El estudio CANTOS (*Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*) fue diseñado para testear la hipótesis inflamatoria de la aterosclerosis sin modificar los niveles de LDL-C, aleatorizando a los pacientes a una terapia puramente antiinflamatoria y que no afectase el metabolismo lipídico.

CANTOS fue el primer estudio clínico aleatorizado controlado que examinó el uso de canakinumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 β humano,

en la prevención de eventos CV en sujetos con infarto de miocardio previo y niveles elevados de PCR-as, tratados con terapias habituales, incluyendo altas dosis de estatinas y un nivel basal de LDL-C de 82 mg/dl. El estudio incluyó 10 065 sujetos y se demostró una reducción del punto final primario de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular en un 15% con una dosis subcutánea de 150 mg o 300 mg cada tres meses. No se observaron cambios en el LDL-C, pero a la vez se observó un significativo descenso en los niveles de PCR-as y de IL-6.³⁴

El punto final secundario, que incluyó la revascularización urgente, reveló un resultado aún más significativo, con un 17% de reducción del riesgo relativo en un seguimiento medio de 3.7 años. Además, demostrando la importancia de la inflamación en los trastornos sistémicos múltiples, la inhibición de la interleuquina-1 β en el estudio CANTOS también redujo la incidencia de cáncer de pulmón y la mortalidad por dicho cáncer a más de la mitad de una manera dependiente de la dosis.³⁵

Es importante señalar que en el estudio CANTOS, los pacientes incluidos representaban un grupo de alto riesgo caracterizado por una media de PCR-as de 4.1 mg/l, 40% eran diabéticos, un número importante fumaba y cuatro de cada cinco tenían una revascularización previa. Por lo tanto, la tasa de eventos CV en el grupo placebo fue de 2 a 3 veces mayor, en comparación con estudios de prevención secundaria contemporáneos similares.

Asimismo, el efecto sobre los puntos finales CV fue más significativo en aquellos sujetos identificados como “respondedores” sobre la base del hecho de que los niveles de PCR alcanzados durante el estudio estaban por debajo de la media de PCR del estudio, y en este grupo la reducción del riesgo relativo fue del 27%.

Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas (HR para todas las dosis de canakinumab vs. placebo, 0.94; IC 95%: 0.83-1.06; p = 0.31). Por otra parte, un hecho que puede limitar el uso de este fármaco en la cardiopatía isquémica es que el canakinumab se asoció con una mayor incidencia de infección fatal, pequeña en proporción, pero estadísticamente significativa.³⁴

En conclusión, la terapia antiinflamatoria dirigida a la vía de inmunidad innata interleuquina-1 β con canakinumab a una dosis de 150 mg cada tres meses redujo significativamente la recurrencia de eventos CV, en comparación con placebo, en pacientes con PCR-as elevada, siendo este beneficio independiente de cualquier efecto hipolipemiante. Curiosamente, en un análisis secundario recientemente publicado, los individuos asignados a canakinumab que alcanzaron concentraciones de PCR < 2 mg/l tuvieron una reducción del 25% en los eventos CV (HR = 0.75; IC 95%: 0.66-0.85; p < 0.0001), mientras que no se observó un beneficio significativo entre aquellos con concentraciones de PCR > 2 mg/l en el tratamiento (HR = 0.90; IC 95%: 0.79-1.02; p = 0.11). Del mismo modo, los pacientes tratados con canakinumab que alcanzaron las concentraciones de PCR-as < 2 mg/l mostraron una reducción significativa en la mortalidad CV (HR = 0.69; IC 95%: 0.56-0.85; p = 0.0004) y de la mortalidad por todas las causas (HR = 0.69; 0.58-0.81; p < 0.0001), mientras que no se observó una reducción significativa en estos criterios de valoración entre los pacientes tratados con canakinumab que alcanzaron concentraciones de PCR superiores a 2 mg/l.³⁶

Por lo tanto, el estudio CANTOS ha confirmado la hipótesis inflamatoria de la aterosclerosis. Sin embargo, si el canakinumab puede incluirse entre los medicamentos que se utilizarán en pacientes con enfermedad coronaria dependerá de nuevos estudios. Mientras tanto, los pacientes en prevención secundaria con PCR elevada que respondan claramente a una dosis inicial de canakinumab, reduciendo significativamente los niveles de dicho biomarcador parecen ser, *a priori*, candidatos a recibir tratamiento.

Otras drogas antiinflamatorias clásicas, como la colchicina y el metotrexato, también han sido probadas para la protección cardiovascular. En el caso de la colchicina, además de sus conocidas propiedades antiinflamatorias, se ha descrito recientemente que parece bloquear la activación del inflammasoma inducida por los cristales de colesterol, disminuyendo así la secreción de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18.³⁷ En el estudio LoDoCo, 532 pacientes con enfermedad arterial coronaria estable recibieron 0.5 mg por día

de colchicina o placebo. Allí la intervención activa redujo significativamente el punto final primario de síndrome coronario agudo recurrente, paro cardíaco o accidente cerebrovascular no embólico (0.33; IC 95%: 0.18-0.59; $p = 0.001$), aunque más del 20% de los tratados con colchicina experimentaron efectos secundarios gastrointestinales adversos que llevaron a la interrupción de la medicación.³⁸

Asimismo, en un metanálisis reciente de cinco ensayos que incluyeron más de 1300 pacientes con riesgo de enfermedad CV, la colchicina redujo el punto final primario combinado (HR 0.44; IC 95%: 0.28-0.69; $p = 0.0004$), y mostró una tendencia hacia una disminución de la mortalidad total (HR 0.50; IC 95%: 0.23-1.08; $p = 0.08$).³⁶ El estudio COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*) se halla en plena etapa de aleatorización y planea incluir 4500 pacientes para comparar 0.5 mg/día de colchicina *versus* placebo en la recurrencia de eventos CV en pacientes con infarto de miocardio reciente. Se planifica completar el estudio para 2019.³⁹

De manera similar, en estudios observacionales con pacientes con artritis reumatoidea se ha corroborado el impacto favorable de la inmunosupresión con otro fármaco ampliamente utilizado como es caso del metotrexato –que actuaría directamente en el proceso inflamatorio de la aterogénesis–, demostrando una disminución de eventos CV.⁴⁰ Además, una revisión sistemática del efecto del metotrexato sobre la enfermedad CV en pacientes con artritis reumatoidea concluyó que su uso se asoció con un menor riesgo de eventos CV. Por último, en un reciente metanálisis, el metotrexato se asoció con un riesgo 21% menor de enfermedad CV total ($n = 10$ estudios; IC 95%: 0.73-0.87; $p < 0.001$) y un riesgo de IM 18% menor ($n = 5$; IC 95%: 0.71-0.96; $p = 0.01$), lo que también sugiere que un tratamiento directo de la inflamación con dicho agente podría reducir el riesgo de enfermedad CV.⁴¹

Se halla en curso el estudio CIRT (*Cardiovascular Inflammation Reduction Trial*) utilizando metotrexato y financiado por el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos, el cual planea incluir 7000 pacientes con aterosclerosis crónica y diabetes mellitus o síndrome metabólico. La asignación al azar es a dosis bajas de metotrexato, 15-20 mg por

semana o placebo. El criterio de valoración principal será la reducción de los eventos CV principales y los resultados se esperan para 2019.⁴²

CONCLUSIONES

Además de las actuales terapias reductoras de LDL-C, incluyendo los inhibidores de PCSK9 que acaban de demostrar reducción de eventos CV más allá de las estatinas (estudios FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES), todavía resulta necesario conocer más sobre el componente inflamatorio de la aterosclerosis y el potencial rol de ciertos fármacos antiinflamatorios en la protección CV.

Cada vez hay más evidencias de que diferentes vías proinflamatorias se hallan involucradas en el proceso aterosclerótico.

El canakinumab es actualmente el único agente antiinflamatorio que ha demostrado reducir los eventos CV en pacientes con marcadores de inflamación aumentados y eventos vasculares previos, sin afectar los niveles de colesterol. Ahora estamos esperando los resultados de otros ensayos en curso con agentes alternativos, que incluyen metotrexato y colchicina. El estudio CANTOS ha confirmado por primera vez la hipótesis inflamatoria de la aterosclerosis, pero la aplicabilidad clínica de esta evidencia, por el momento, parece estar circunscripta a pacientes seleccionados que han tenido un infarto de miocardio previo y están siendo correctamente tratados con terapia estándar, incluyendo altas dosis de estatinas, pero aún tienen un alto riesgo residual debido a que presentan PCR-as aumentada. Entre estos, los individuos que respondan con una reducción significativa en el nivel de dicho biomarcador después de una dosis inicial de canakinumab parecieran ser los candidatos ideales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364:226-235.
2. World Health Organization. (2008) Global Health Observatory Data Repository - Mortality and burden of disease - WHO regions. WHO, Geneva.
3. Virchow R, Osler W, Welch WH. Cellular Pathology

(Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre), Prof. Rudolf Virchow. Omaha, NE: Gryphon Editions/Classics of Medicine Library. 1978.

4. Viola J, Soehnlein O. Atherosclerosis - A matter of unresolved inflammation. *Semin Immunol* 2015; 27:184-193.

5. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473:317-325.

6. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362:801-809.

7. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.

8. Mestas J, Ley K. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18:228-232.

9. Kwon GP, Schroeder JL, Amar MJ, Remaley AT, Balaban RS. Contribution of macromolecular structure to the retention of low-density lipoprotein at arterial branch points. *Circulation* 2008; 117:2919-2927.

10. Liu J, Thewke DP, Su YR, Linton ME, Fazio S, Sinensky MS. Reduced macrophage apoptosis is associated with accelerated atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:174-179.

11. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013; 368:2004-2013.

12. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014; 114:1852-1866.

13. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 2010; 464:1357-1361.

14. Cassel SL, Joly S, Sutterwala FS. The NLRP3 inflammasome: a sensor of immune danger signals. *Semin Immunol* 2009; 21:194-198.

15. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-874.

16. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, Jr., Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106:506-512.

17. Haneklaus M, O'Neill LA, Coll RC. Modulatory mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome in inflammation: recent developments. *Curr Opin Immunol*

2013; 25:40-45.

18. Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol* 2010; 10:210-215.

19. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-979.

20. Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. *Clin Chem* 2012; 58:72-82.

21. Ridker PM. Inflammation, C-reactive protein, and cardiovascular disease: moving past the marker versus mediator debate. *Circ Res* 2014; 114:594-595.

22. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moya LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98:839-844.

23. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM, Jr., Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study I. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344:1959-1965.

24. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-2207.

25. Ridker PM, MacFadyen J, Libby P, Glynn RJ. Relation of baseline high-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular outcomes with rosuvastatin in the Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Am J Cardiol* 2010; 106:204-209.

26. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E. Pravastatin or Atorvastatin E, infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction I. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352:20-28.

27. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P. Reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering I. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:29-38.

28. Bohula EA, Giuliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol

and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015; 132:1224-1233.

29. Lorenzatti AJ, Retzlaff B. Unmet needs in the management of atherosclerotic cardiovascular disease: Is there a role for emerging anti-inflammatory interventions? *Int J Cardiol* 2016; 221:581-586

30. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes RO, Wagner DD. The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1998; 102:145-152.

31. Yamashita T, Sasaki N, Kasahara K, Hirata K. Anti-inflammatory and immune-modulatory therapies for preventing atherosclerotic cardiovascular disease. *J Cardiol* 2015; 66:1-8.

32. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11:633-652.

33. Donath MY, Weder C, Brunner A, Keller C, Whitemore J, Der K, Zayed H, Scannon PJ, Feldstein JD, Dinarello CA, Solinger AM. XOMA 052, a potential disease modifying anti-IL-1beta antibody, shows sustained HbA1c reductions 3 months after a single injection with no increases in safety parameters in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2009; 58:A30.

34. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al., on behalf of the CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1119-31

35. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. on behalf of the CANTOS Trial Group. Effect of interleukin-1b inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017 Aug 25

36. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet* 2018 Jan 27; 391(10118):319-328

37. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J, Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440:237-241.

38. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *JACC* 2013; 61:404-410.

39. Erma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H, Friedrich JO. Colchicine in cardiac

disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2015 Aug 29; 15:96. doi: 10.1186/s12872-015-0068-3.

40. Tardiff JC, et al. Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *ClinicalTrials.gov* NCT02551094.

41. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359:1173-1177.

42. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM, Mozaffarian D. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011; 108:1362-1370.

Reglamento de publicaciones

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

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

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

SECCIÓN I

a) Tipo de estudios

Artículos Originales: En esta sección se incluirán investigaciones originales en etiología, fisiopatología, patología, epidemiología, aspectos clínicos, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Se considerarán para la publicación estudios transversales, estudios de casos y controles, estudios de cohortes, ensayos controlados aleatorizados y metanálisis. El artículo deberá tener las siguientes secciones: Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Conclusión. El texto puede tener, como máximo, 3.500 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, 1.200 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 5.000 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.