

Revista Argentina de  
**LÍPIDOS**

Volumen 5 - Número 2 | AÑO 2021

**Diagnóstico y tratamiento de la hipertrigliceridemia grave: Documento de Posición**

*Dr. Pablo Corral, Dr. Walter Masson, Dr. Alberto Cafferata, Dra. Cecilia Closs, Dra. Virginia Bañares, Dra. Laura Schreier, Dra. Gabriela Berg, Dr. Juan Patricio Nogueira*

**Eficacia y seguridad de la reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad en los adultos mayores: Revisión sistemática y metanálisis de estudios aleatorizados**

*Dr. Walter Masson*

**Síndrome de quilomicronemia en pediatría: dos formas de presentación**

*Dra. Natalia Etcheverry, Lic. Leticia Bercellini, Dra. Marcela Dalieri*

# 5

Volumen 2  
Año 2021

Revista de la Sociedad Argentina de  
**LÍPIDOS**

## COMITÉ EDITORIAL

---

*Directores*

Cafferata, Alberto  
Nogueira, Juan Patricio

*Directores adjuntos*

Corral, Pablo  
Elikir, Gerardo  
Masson, Walter

*Directores asociados*

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

*Editores asociados*

Berg, Gabriela  
Brites, Fernando  
Bañares, Virginia

*Editores internacionales*

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

**Revista Argentina de Lípidos**

Vol. 5 N° 2, año 2021

**Propietario Editor Responsable**

Sociedad Argentina de Lípidos

**Directores**

Cafferata, Alberto  
Nogueira, Juan Patricio

**Domicilio legal**

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

**ISSN**

2545-837X

**Edición:** Julio 2021

Ciudad de Córdoba

**Editada por**

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Arias 2624 (C1429DXT)

Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Tel.: 54 11 4702 1011

[www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com)

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

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

# Índice

---

COMENTARIO DEL EDITOR	23	<b>Dr. Juan Patricio Nogueira</b>
ARTÍCULO ORIGINAL	25	<b>Diagnóstico y tratamiento de la hipertrigliceridemia grave: Documento de Posición</b> <i>Dr. Pablo Corral, Dr. Walter Masson, Dr. Alberto Cafferata, Dra. Cecilia Closs, Dra. Virginia Bañares, Dra. Laura Schreier, Dra. Gabriela Berg, Dr. Juan Patricio Nogueira</i>
ACTUALIZACION BIBLIOGRÁFICA	37	<b>Eficacia y seguridad de la reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad en los adultos mayores: Revisión sistemática y metanálisis de estudios aleatorizados</b> <i>Dr. Walter Masson</i>
CASOS CLÍNICOS	41	<b>Síndrome de quilomicronemia en pediatría: dos formas de presentación</b> <i>Dra. Natalia Etcheverry, Lic. Leticia Bercellini, Dra. Marcela Dalieri</i>

## Estimados Lectores

---

En esta, nuestra segunda edición del quinto volumen de la Revista Argentina de Lípidos, contamos con un documento de posición, un informe de caso y una actualización bibliográfica.

En el primer documento de posición, se realizó una actualización en el diagnóstico y tratamiento de la hipertrigliceridemia (HTG) grave. Es importante destacar que se han reunido expertos de la Sociedad Argentina de Lípidos en esta materia, y se han recopilado las nuevas evidencias en diagnóstico genético y en tratamiento. Cuando el profesional de la salud se enfrenta a una HTG grave, nos confrontamos a un dilema diagnóstico entre las dos principales causas: la hiperquilomicronemia familiar y la hiperquilomicronemia multifactorial. Existen elementos clínicos que permiten orientar el diagnóstico entre estos dos síndromes; el índice de masa corporal  $< 26 \text{ kg/m}^2$ , los valores de lipoproteínas de baja densidad (LDL)  $< 40 \text{ mg/dl}$ , la aparición de diabetes posterior al diagnóstico lipídico, son característicos de los pacientes con hiperquilomicronemia familiar. En la actualidad, sugerimos utilizar el puntaje de hiperquilomicronemia familiar; si este arroja un resultado  $> 10$ , es altamente probable que el paciente presente este síndrome. Es necesario destacar la necesidad de la confirmación diagnóstica, utilizando el panel de genes candidatos relacionados con la actividad de la lipoproteína lipasa. Los hipolipemiantes clásicos tienen mala respuesta en el síndrome de hiperquilomicronemia familiar. Uno de los nuevos blancos terapéuticos corresponde a oligonucleótidos antisentido, anti-apoC-III, lo cual reduce un 70% el nivel de triglicéridos y de pancreatitis en estos pacientes. También presentamos una actualización bibliográfica sobre la eficacia y seguridad de la reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad en los adultos mayores, con una revisión sistemática y metanálisis de estudios aleatorizados. El beneficio de bajar los valores de colesterol asociado con LDL en la población de adultos mayores produjo una reducción en la mortalidad cardiovascular, así como menor incidencia de infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular.

Por último, se presentan dos casos clínicos en pediatría con el diagnóstico de hiperquilomicronemia familiar, con el fin de observar las formas atípicas de presentación de esta afección de tan baja prevalencia.

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

**Dr. Juan Patricio Nogueira**

*MD/PhD*

*Director de la RAL*



# Diagnóstico y tratamiento de la hipertrigliceridemia grave: Documento de Posición

## Diagnosis and treatment of severe hypertriglyceridemia: Position Paper

Dr. Pablo Corral,<sup>1</sup> Dr. Walter Masson,<sup>2</sup> Dr. Alberto Cafferata,<sup>3</sup> Dra. Cecilia Closs,<sup>4</sup> Dra. Virginia Bañares,<sup>5</sup> Dra. Laura Schreier,<sup>6</sup> Dra. Gabriela Berg,<sup>6,7</sup> Dr. Juan Patricio Nogueira<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Profesor en el Departamento Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina

<sup>2</sup> Médico de Planta del Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Médico de Planta del Servicio de Cardiología, Sanatorio Finochietto, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Directora Médica, Centro Médico Melián, Ciudad de Formosa, Argentina

<sup>5</sup> Investigador Principal, Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr Carlos G. Malbrán", Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>6</sup> Profesora del Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Departamento de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>7</sup> Investigador Principal, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CONICET, Buenos Aires, Argentina

<sup>8</sup> Investigador Adjunto del CONICET, Facultad de Ciencias de la Salud, UNAF, Formosa, Argentina

### Resumen

La hiperquilomicronemia, definida como la persistencia patológica de los quilomicrones plasmáticos en ayunas, está asociada con múltiples comorbilidades y representa un subgrupo de hipertrigliceridemia grave (triglicéridos plasmáticos > 885 mg/dl o 10 mmol/l). El mayor riesgo es la pancreatitis aguda recurrente y potencialmente mortal. Existen dos formas, el síndrome de hiperquilomicronemia familiar (SHQF) y el síndrome de hiperquilomicronemia multifactorial (SHQM). El SHQF es una enfermedad genética rara, de origen monogénico y herencia recesiva, que ocurre en la infancia o la adolescencia, y es causada por variantes genéticas en los genes involucrados en la lipólisis intravascular de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), como los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Esta condición puede presentarse con dos variantes genéticas en el gen de la lipoproteína lipasa (LPL), pero también en los genes de otras proteínas que regulan la función de la LPL, como la apolipoproteína (apo) C-II, la apoA-V, el factor de maduración de la lipasa 1 (LMF1) o la proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada en glucosilfosfatidilinositol 1 (GPIHBP1). El SHQM es un trastorno multifactorial de origen poligénico más común, que puede verse agravado por factores secundarios como una dieta desequilibrada, la ingesta de alcohol, la obesidad, la diabetes tipo 1 o tipo 2, el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico, el embarazo o ciertos tratamientos farmacológicos hipertrigliceridemiantes. El SHQF, a menudo se confunde con SHQM, con grandes divagaciones diagnósticas y terapéuticas. Una puntuación basada en características clínicas y paraclínicas puede ayudar a identificar a los pacientes con sospecha de SHQF, pero la identificación de las variantes genéticas causales confirma el diagnóstico. El único tratamiento eficaz para el SHQF es una dieta extremadamente hipolípida (20 a 50 g/día de lípidos) que conlleva dificultades para ser sostenida en el tiempo. Este tratamiento sigue siendo la piedra angular del abordaje de la hiperquilomicronemia, pero

### Abstract

Hyperchylomicronemia, defined as the pathological persistence of fasting plasma chylomicrons, is associated with multiple comorbidities and represents a subgroup of severe hypertriglyceridaemia (plasma triglycerides > 885 mg/dl or 10 mmol/l). The greatest risk is recurrent and lifethreatening acute pancreatitis. There are two forms, the familial hyperchylomicronemia syndrome (FCS) and the multifactorial hyperchylomicronemia syndrome (MCS). FCS is a rare, monogenic genetic disease with recessive inheritance that occurs in childhood or adolescence and is caused by bi-allelic genetic variants on the genes involved in the intravascular lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins (TRLs) such as chylomicrons and VLDL. This condition can occur with two genetic variants in the lipoprotein lipase (LPL) gene but also in other genes of proteins that regulate LPL function such as apolipoprotein (apo) C-II, apoA-V, lipase maturation factor 1 (LMF1) or glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein binding protein 1 (GPIHBP1). MCS is a more common multifactorial disorder of polygenic origin, which can be aggravated by secondary factors such as an unbalanced diet, alcohol intake, obesity, type 1 or type 2 diabetes, hypothyroidism, nephrotic syndrome, pregnancy, or certain drug treatments with hypertriglyceridemic effect. FCS is often confused with MCS with extensive diagnostic and therapeutic ramblings. A score based on clinical and paraclinical characteristics can help identify patients with suspected FCS, but searching for genetic pathogenic variant is the method of choice for diagnosis. The only effective treatment for FCS is an extremely hypolipidic diet (20 to 50 g/day of lipids) that is very difficult to maintain over time. This treatment remains the cornerstone of management, but a new treatment is currently available, called volanesorsen, which is an antisense oligonucleotide of apoC-III. The apoC-III is an inhibitor of LPL and it also participates in the production and catabolism of TRLs. It is prescribed in adult patients with

Correspondencia:

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

un nuevo tratamiento se encuentra actualmente disponible, llamado volanesorsen, que es un oligonucleótido antisentido de la apoC-III. La apoC-III es un inhibidor de LPL, y además participa en la producción y el catabolismo de las LRT. El volanesorsen se prescribe en pacientes adultos con SHQF confirmado genéticamente, con antecedentes de pancreatitis y en los que la respuesta a la dieta y al tratamiento para reducir los triglicéridos ha sido insuficiente. Es esencial una estrecha monitorización del recuento de plaquetas en vista del riesgo de trombocitopenia asociado con el uso de volanesorsen.

**PALABRAS CLAVE:** quilomicronemia, hipertrigliceridemia grave, apoB-48, apoC-III

*genetically confirmed FCS, with a history of pancreatitis and in whom the response to diet and treatment to reduce triglycerides has been insufficient. Close monitoring of platelet count is essential in view of the risk of thrombocytopenia associated with the use of volanesorsen.*

**KEYWORDS:** chylomicronemia, severe hypertriglyceridaemia apoB48, apoC-III.

## INTRODUCCIÓN

La hipertrigliceridemia grave (HTGG) generalmente se define por un nivel de triglicéridos (TG) en ayunas > 10 mmol/l (885 mg/dl). Este nivel de TG predispone a los pacientes a diferentes complicaciones, como por ejemplo pancreatitis aguda, grave y recurrente, que puede afectar su pronóstico vital. Para el presente documento, se analizarán las causas primarias de HTGG.

La hiperquilomicronemia (HQM) es un subgrupo de HTGG caracterizada por la persistencia anormal de quilomicrones (QM) en plasma después de un período de ayuno de, al menos, 12 horas. Coexisten dos formas principales de HQM: el síndrome de hiperquilomicronemia familiar (SHQF), anteriormente conocida como hiperlipoproteinemia tipo 1 en la clasificación de Fredrickson, y el síndrome de hiperquilomicronemia multifactorial (SHQM), anteriormente conocida como hiperlipoproteinemia tipo 5 en la clasificación de Fredrickson. Discriminar entre estas dos entidades clínicas resulta relevante dado que contamos a la fecha con un nuevo tratamiento para el SHQF, un oligonucleótido antisentido de la apolipoproteína C-III (apoC-III): el volanesorsen.

Para las recomendaciones, se han establecido las categorías vigentes de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) para la redacción de estos documentos:

Clase de recomendación de acuerdo con la siguiente clasificación:

- CLASE I: condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y eficaz.
- CLASE II: condiciones para las cuales existe evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento.
- CLASE IIa: el peso de la evidencia/opinión es a favor de la utilidad/eficacia. CLASE IIb: utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.
- CLASE III: condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general acerca de que el procedimiento o tratamiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede llegar a ser perjudicial.

Nivel de evidencia sobre la cual se basa la recomendación consensuada:

- Nivel de evidencia A: evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos aleatorizados o metanálisis. Múltiples grupos de poblaciones en riesgo evaluados. Consistencia general en la dirección y magnitud del efecto.
- Nivel de evidencia B: evidencia derivada de un solo estudio clínico aleatorizado o grandes estudios no aleatorizados. Limitados grupos de poblaciones en riesgo evaluados.
- Nivel de evidencia C: consenso u opinión de expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos o registros.



## EPIDEMIOLOGÍA

La HTGG es definida a partir de valores de TG > 885 mg/dl (10 mmol/l) y se asocia con una hiporrespuesta a los hipolipemiantes clásicos. Tiene dos causas posibles: el SHQF y el SHQM. Su verdadera prevalencia es desconocida; clásicamente se describe en valores tan bajos como 1 en 1 000 000,<sup>1,2</sup> mientras que en otro estudio del norte de Estados Unidos (EE.UU.) se encontró una prevalencia de 8 en 1 000 000 de habitantes.<sup>3</sup> Asimismo, otros dos

estudios provenientes de diferentes regiones de EE.UU. reportaron prevalencias de 16 en 1 000 000 de habitantes<sup>4</sup> y de 0.26 a 0.65 en 1 000 000,<sup>5</sup> respectivamente.

## FISIOPATOLOGÍA

La HTGG puede presentarse por dos mecanismos: aumento de la producción o disminución del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), tanto a nivel hepático como intestinal.<sup>6</sup> Es

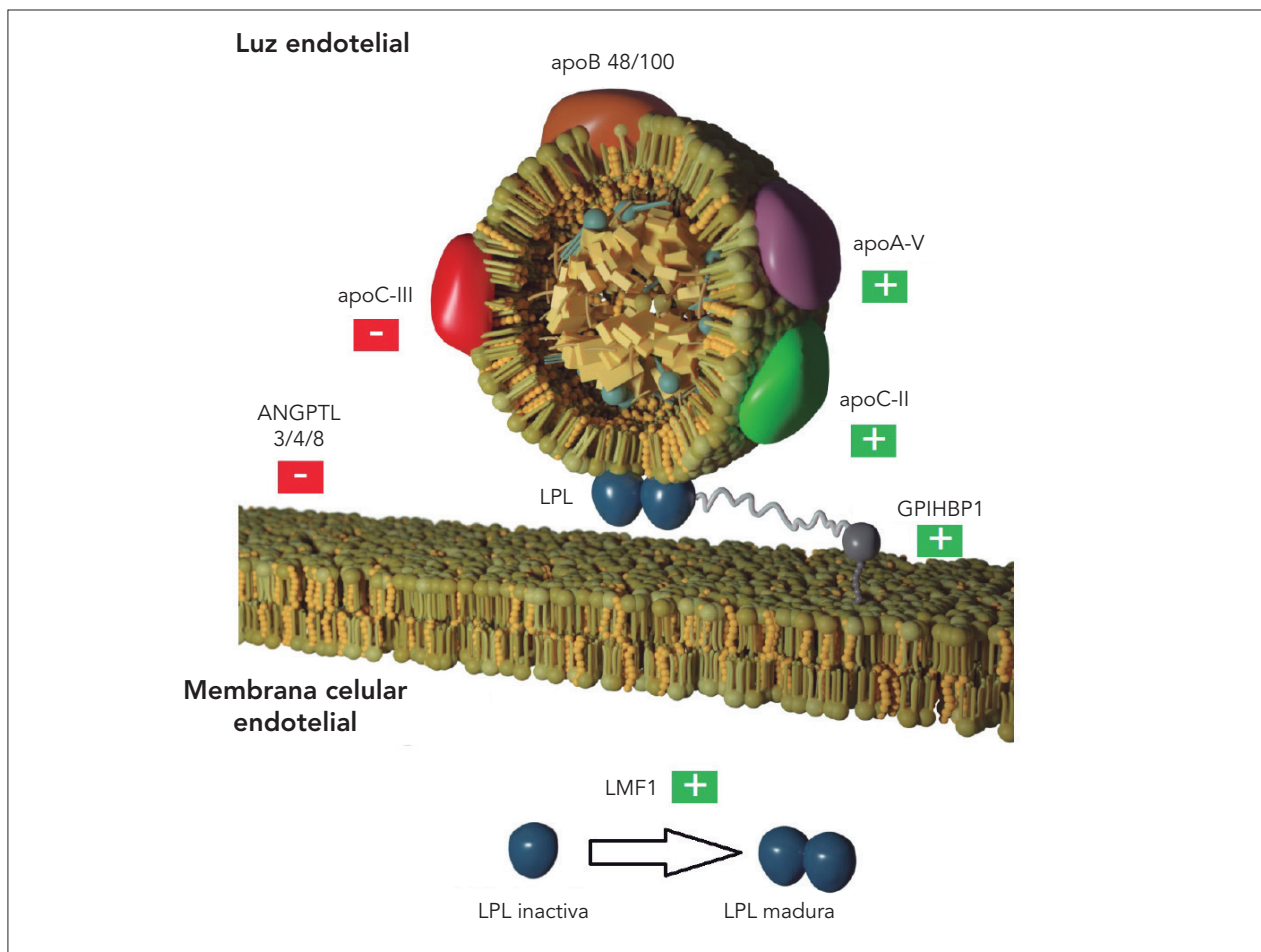
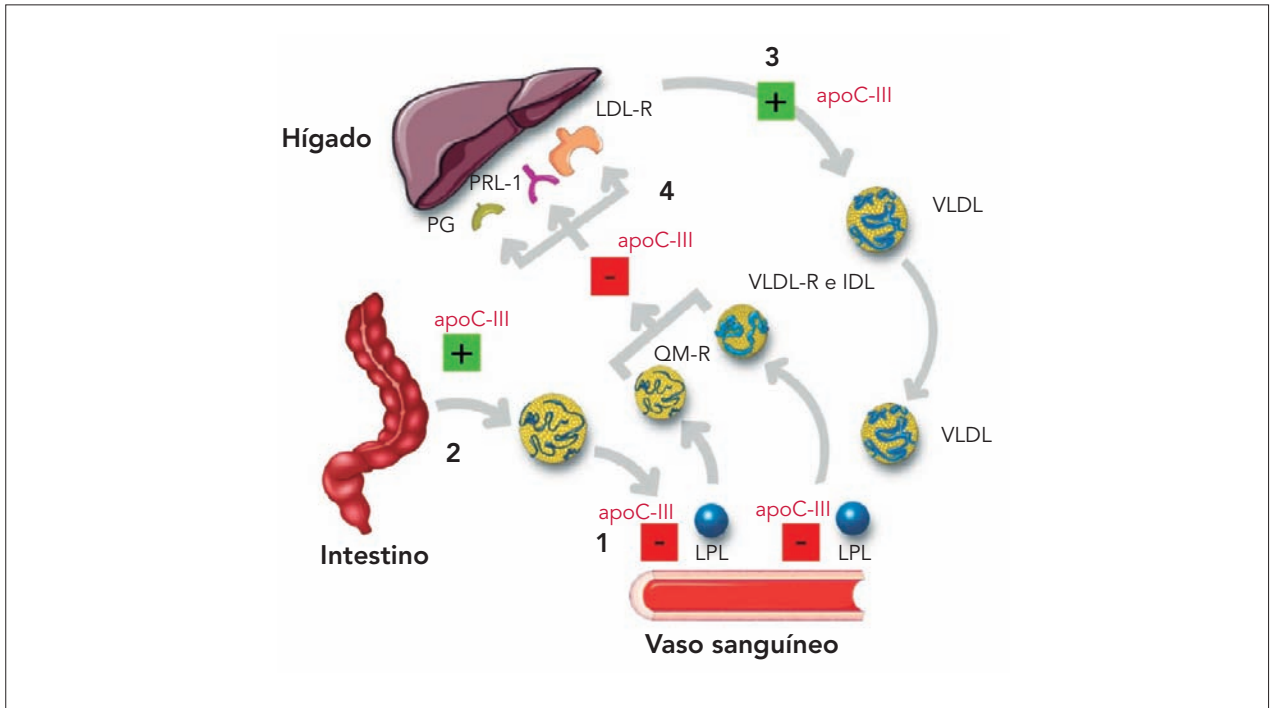


Figura 1. LPL y sus factores de regulación.

Proteínas implicadas en la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos a nivel del tejido adiposo y muscular. Un signo más indica aumento o estimulación de la lipólisis mediada por la LPL, mientras que un signo menos indica inhibición de la actividad de esta enzima. La LMF1 es una proteína acompañante de LPL que posibilita que la LPL alcance su estado funcional. La GPIHBP1 une la LPL al endotelio. A su vez, la LPL requiere de la apoC-II como activador y a la apoA-V como cofactor estabilizador. Los factores que atenúan la lipólisis incluyen la apoC-III, que se encuentra como un componente de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, y la ANGPTL3, ANGPTL4 y ANGPTL8, que modulan la lipólisis cerca del endotelio.

Adaptado de: S. G. Young et al. GPIHBP1: an endothelial cell molecule important for the lipolytic processing of chylomicrons. *Curr Opin Lipidol.* 2007;18:389–396.

LPL, lipoproteína lipasa; apoA-V, apolipoproteína A-V; apoB 48, apolipoproteína B48; apoB100, apolipoproteína B100; apoC-II, apolipoproteína C-II; apoC-III, apolipoproteína C-III; LMF1, factor de maduración de la lipasa 1; GPIHBP1, proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada en glucosilfosfatidilinositol; ANGPTL 3, 4 y 8, proteínas de tipo angiopoyetina 3, 4 y 8.



**Figura 2.** Funciones de apoC-III en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos.

La apoC-III participa en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos a través de diferentes vías: inhibe la actividad de la LPL (1), promueve el ensamblaje y producción tanto de quilomicrones (2) a nivel intestinal y de VLDL (3) a nivel hepático, e interfiere con la captación hepática de remanentes de partículas de lipoproteínas ricas en triglicéridos mediada por el LDL-R, PRL-1 y PG (4).

LDL-R, receptor de lipoproteína de baja densidad; PRL-1, la proteína relacionada con el receptor de LDL de tipo 1; PG, proteoglicanos, apoC-III; apolipoproteína C-III, QM-R, remanentes de quilomicrón; VLDL-R, remanentes de lipoproteínas de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LPL, lipoproteína lipasa.

importante recordar que el catabolismo tiene una vía final común con la lipoproteína lipasa (LPL) como enzima principal del catabolismo de las LRT. La actividad de esta enzima depende de factores de activación como la apoC-II y la apoA-V. A su vez, existen factores que participan en el anclaje de la LPL, como la proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada en glucosilfosfatidilinositol 1 (GPIHBP1), o bien en la maduración de la LPL como el factor de maduración de lipasa 1 (LMF1), estimulando la actividad de la LPL.<sup>7</sup> Por otro lado, existen solo dos reguladores negativos postraduccionales, las proteínas de tipo angiopoyetina (ANGPTL), principalmente las ANGPTL 3, 4 y 8, y la apoC-III (Figura 1).<sup>8</sup> Entre los mecanismos propuestos por los cuales la apoC-III inhibe el catabolismo de las LRT, podemos citar dos acciones: la primera acción depende de la disminución de la actividad de la LPL, y la segunda acción es independiente de la LPL, interfiriendo en la recaptación de los QM y de las lipoproteínas

de muy baja densidad (VLDL) remanentes por el receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL), la proteína relacionada con el receptor de LDL de tipo 1 (PRL-1) y los proteoglicanos (PG).<sup>9</sup> A su vez, la apoC-III estimula la secreción de tanto de QM como de VLDL (Figura 2).

Entre los factores causales de HTGG debemos citar las variantes genéticas con pérdida de función en el gen LPL, y también aquellas relacionadas con los factores activadores de la LPL, como *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1* y *LMF1*.<sup>1</sup> El mecanismo principal de la HTGG se relaciona con el catabolismo de las LRT, en el que el aumento de la producción de las LRT es secundario a un déficit del catabolismo. Variantes genéticas con ganancia de función de los factores inhibidores de la actividad de LPL, como *APOC3* o la familia de la *ANGPTL*, rara vez son causales de HTGG. En cambio, sí constituyen blancos terapéuticos en la nueva terapia hipolipemiente del SHQE. Es importante recordar que dentro

del mecanismo de déficit de LPL existe muy poca conversión de LRT a lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y de IDL a LDL; este fenómeno es conocido como catabolismo de la cascada de lipoproteínas apoB-100. Tal situación explicaría los valores relativamente bajos, tanto de apoB-100 y de la LDL en el SHQF.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SHQF

Entre las manifestaciones clínicas más características, podemos destacar: xantomatosis eruptiva del tronco y las extremidades, lipemia *retinalis*, dolor abdominal recurrente, pancreatitis aguda o recurrente y hepatoesplenomegalia.<sup>10</sup> Además de estos signos y síntomas, el SHQF puede ir acompañado de otras manifestaciones como esteatosis hepática, alteraciones gastrointestinales,

trastornos cognitivos, pérdida de la memoria, confusión, fatiga, neuropatía periférica, alteraciones hematológicas (hiperviscosidad sanguínea, hemólisis, anomalías en el recuento de plaquetas con trombocitosis y trombocitopenia) y complicaciones psicosociales (ansiedad, depresión, deterioro de la calidad de vida, riesgo de exclusión profesional y social).

La consecuencia más grave de la HQM es la pancreatitis aguda. La HTGG representaría la tercera causa de pancreatitis aguda, con hasta un 10% de casos según la serie, después de los cálculos biliares y el alcohol. Varios estudios han demostrado una prevalencia de pancreatitis aguda entre el 3% y el 20% en casos de HTGG > 885 mg/dl. Si bien se ha sugerido que el riesgo de pancreatitis comienza a aumentar cuando los TG superan el

Tabla 1. Características del síndrome de hiperquilomicronemia familiar versus síndrome de hiperquilomicronemia multifactorial.

Características	Síndrome de Hiperquilomicronemia Familiar	Síndrome de Hiperquilomicronemia Multifactorial
<b>Designación anterior</b>	Hiperlipoproteinemia de tipo 1	Hiperlipoproteinemia de tipo 5
<b>Prevalencia</b>	1/100 000 a 1/1 000 000	1/600
<b>Anomalías lipoproteicas primarias</b>	Aumento del número de quilomicrones	Aumento de la tasa de lipoproteínas ricas en triglicéridos Aumento del número de VLDL-remnantes
<b>Anomalías lipoproteicas secundarias</b>	Disminución de partículas de LDL y HDL	Disminución de partículas HDL y LDL
<b>Edad de descubrimiento</b>	Infancia o adolescente	Adulto
<b>Características clínicas</b>	Trastornos del crecimiento	Dolores abdominales
	Náuseas y vómitos	Náuseas y vómitos
	Xantoma eruptivos	Xantoma eruptivos (raro)
	Lipemia retinalis	Lipemia retinalis (raro)
	Pancreatitis	Pancreatitis (raro)
<b>Asociación con riesgo cardiovascular</b>	Menor	Mayor
	<b>Modo de transmisión</b>	Autosómica recesiva
<b>Causas genéticas</b>	Variantes genéticas en homocigosis, compuestos heterocigotas en alguno de los genes <i>LPL</i> , <i>APOC2</i> , <i>APOA5</i> , <i>GPIHBP1</i> , <i>LMF1</i>	Mayor prevalencia de variantes genéticas con influencia significativa en la función del gen, en heterocigosis en los genes <i>LPL</i> , <i>APOC2</i> , <i>APOA2</i> , <i>GPIHBP1</i> , <i>LMF1</i> ; en combinación con un acúmulo de polimorfismos comunes de una base SNP, asociados con valores aumentados de triglicéridos que involucran alrededor de cuarenta <i>loci</i>
<b>Tratamiento</b>	Alimentación deficiente en grasa	
	Eficacia mínima o nula de los agentes hipolipemiantes: fibratos, omega-3	Eficacia modesta de los agentes hipolipemiantes: fibratos, omega-3, aunque puede ser variable
	Volanesorsen eficacia del 75% en reducción de apoC-III y triglicéridos; reducción de pancreatitis	Volanesorsen eficacia del 75% en reducción de apoC-III y triglicéridos; reducción de pancreatitis

*LPL*, gen de lipoproteína lipasa; *APOA5*, gen de apolipoproteína A-V; *APOC2*, gen de apolipoproteína C-II; *LMF1*, factor de maduración de la lipasa 1; *GPIHBP1*, proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada en glucosilfosfatidilinositol; *LDL*, lipoproteína de baja densidad; *HDL*, lipoproteína de alta densidad, apoC-III, apolipoproteína C-III.

valor de 500 mg/dl, el umbral puede ser variable. Existe consenso en que el riesgo aumenta a medida que se incrementa el valor de TG. En ese sentido, un estudio reportó que la prevalencia de pancreatitis fue del 3% y del 15% en pacientes con TG > 885 mg/dl y > 1770 mg/dl, respectivamente.<sup>2</sup> El pronóstico sería más grave en comparación con otras causas de pancreatitis aguda. Cabe recordar que el riesgo de muerte relacionado con la pancreatopatía es del 6%.<sup>11</sup>

Un estudio de cohorte francés mostró una prevalencia de pancreatitis aguda del 50% en 30 pacientes con SHQF (vs. 0% en el grupo control) y del 20% en 124 pacientes con SHQM (vs. 0.3% en el grupo control).<sup>12</sup>

La relación entre la HQM y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica no se comprende completamente. En el SHQF, la aterosclerosis prematura parece poco frecuente, a diferencia del SHQM en la que coexisten otras alteraciones lipídicas proaterogénicas. En una serie francesa, durante un seguimiento de 10 años, el grupo con SHQM mostró un riesgo diez veces mayor de ser hospitalizado por una enfermedad cardiovascular, en comparación con el grupo control. Dichos hallazgos no se observaron en el grupo con SHQF.<sup>12</sup>

Más allá de la HQM y la HTGG que las unen, el SHQF y el SHQM tienen características biológicas, clínicas y genéticas diferentes que permiten distinguirlos (Tabla 1). Aunque algunas características clínicas son diferentes, el SHQF se confunde a menudo con el SHQM. Los errores diagnósticos y terapéuticos son característicos en los pacientes con SHQF, cuyo diagnóstico suele ser tardío y el seguimiento, aleatorio. Por lo tanto, la derivación a un centro especializado se lleva a cabo con demasiada frecuencia tras uno o más episodios de pancreatitis aguda. Ante este problema, un consenso de expertos propuso un puntaje para el diagnóstico de SHQF (Tabla 2). Esta herramienta ayudaría a identificar a la subpoblación con sospecha de SHQF. La utilidad parece más relevante en los países donde el análisis genético no se encuentra disponible.<sup>13</sup> Se ha mostrado que ciertas variables clínicas, como el índice de masa corporal (IMC) < 26 kg/m<sup>2</sup>, el colesterol asociado con LDL (LDLc) < 40 mg/dl o el inicio de la diabetes posterior al diagnóstico del

evento lipídico, son muy útiles para orientar el diagnóstico, actuando como parámetros de ajuste en casos dudosos.<sup>14</sup>

**Tabla 2.** Puntaje para diagnóstico de síndrome de hiperquilomicronemia familiar.

Criterio	Puntos
TG en ayunas > 885 mg/dl en 3 oportunidades <sup>1</sup>	+3
TG en ayunas > > 1770 mg/dl, en al menos una oportunidad	+1
Antecedente de TG < 176.99 mg/dl	-5
Ausencia de causa secundaria, <sup>2</sup> (excepto embarazo <sup>3</sup> y etinilestradiol)	+2
Antecedente de pancreatitis	+1
Dolor abdominal recurrente e inexplicable	+1
Ausencia de antecedentes familiares de hiperlipidemia combinada	+1
Hiporrespuesta (disminución de TG < 20%) al tratamiento hipolipemiente	+1
Inicio de los síntomas	
< 40 años	+1
< 20 años	+2
< 10 años	+3

<b>Puntaje ≤ 8</b>	<b>Muy poco probable</b>
<b>Puntaje = 9</b>	<b>Poco Probable</b>
<b>Puntaje ≥ 10</b>	<b>Muy Probable</b>

<sup>1</sup> Los análisis deben estar separados por al menos 1 mes. La presencia de xantomas eruptivos se puede utilizar como sustituto de niveles altos de triglicéridos (poco común).

<sup>2</sup> Incluidos el alcohol, la diabetes, el síndrome metabólico, el hipotiroidismo, la terapia con corticosteroides y otros tratamientos hipertrigliceridémiantes

<sup>3</sup> Si el diagnóstico se realiza durante el embarazo, se debe efectuar una segunda evaluación para confirmar el diagnóstico posparto. TG, triglicéridos.

## DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DEL SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR

Desde el laboratorio bioquímico clínico, un suero de aspecto lechoso anticipa HTGG. La medida de TG plasmáticos superior a 885 mg/dl o 10 mmol/l conduce a buscar o descartar causas secundarias que pudieran inducir el incremento significativo de TG y, así, avanzar en el eventual diagnóstico del SHQF.

Al perfil básico o estandarizado de lípidos: (colesterol, TG, LDLc y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad [HDLc]), se recomienda agregar la medida de apoB que contribuye a diferenciar la hiperlipidemia familiar combinada. La hiperlipidemia familiar combinada

se asocia con valores de apoB mayores de 130 mg/dl mientras que el SHQF presenta valores inferiores a 100 mg/dl.

Desde el punto de vista analítico, el suero lechoso podría constituir una interferencia en la medida de varios analitos de la química clínica, como los componentes del perfil lipídico. Sin embargo, los instrumentos de medida realizan diluciones en forma automática hasta llegar a un resultado de concentración que le permita al bioquímico poder realizar la validación analítica de los resultados. En el caso del HDLc y el LDLc, si bien las plataformas analíticas resuelven las diluciones necesarias, en varios casos no es posible su medición, lo cual puede explicarse por la variabilidad de las características fisicoquímicas de las LRT que provocarían interferencias en los métodos químicos para medir colesterol en HDL y LDL.

El lipograma electroforético es una herramienta cualitativa, útil para evidenciar la presencia de QM, los cuales pueden visualizarse en diferentes estados de degradación. Este método, además, permite constatar si hay incremento de VLDL, lo cual indica la presencia de otro tipo de HTGG. El gel de agarosa como soporte es el que menos interferencias ofrece en la electroforesis.

Finalmente, se puede medir la actividad *in vitro* de la enzima LPL en plasma posheparínico por método radiométrico, accesible a laboratorios especializados. El método puede, a la vez, detectar la deficiencia de apoC-II como posible causa de la hipertrigliceridemia (HTG). La determinación es específica, aunque en varios casos de HTGG la actividad de LPL no disminuye, lo cual sugiere que la causa podría residir en sus reguladores y no en la misma enzima.

## DIAGNÓSTICO GENÉTICO

El origen genético de las HTGG es complejo, y abarca desde formas con herencia mendeliana de origen monogénico hasta formas con herencia multifactorial de origen poligénico.

Las formas monogénicas presentan un patrón de herencia autosómico recesivo, originado por variantes genéticas de pérdida de función en ambos alelos de uno de cinco genes: *LPL*, *APOC2*, *GPIHBP1*,

*APOA5* o *LMF1*, que están todos involucrados en el normal funcionamiento de la LPL.<sup>15</sup> Los fenotipos de las deficiencias de *LPL* (OMIM 238600), *APOC2* (OMIM 207750), *GPIHBP1* (OMIM 615947), *APOA5* (OMIM 146550) y *LMF1* (OMIM 246650) no son distinguibles entre sí y se conocen también como SHQF (OMIM 118830).

Las variantes causales son raras; cuando ambas son idénticas se trata de un homocigota verdadero, mientras que si son distintas será un compuesto heterocigota. Entre las variantes descritas se encuentran variantes de cambio de sentido, de terminación temprana, deleciones/inserciones de algunos pocos nucleótidos, de modificación del *splicing*, y también, en el caso del gen *LPL*, rearrreglos que involucran uno o más exones, como deleciones/inserciones/duplicaciones.

La mayoría de las variantes, 80%-90%, se describieron en el gen *LPL*, mientras que el 10%-20% restante comprende las presentes en los otros cuatro genes.<sup>16</sup> Las técnicas de secuenciación masiva del ADN o de próxima generación (NGS, por su sigla en inglés) y la bioinformática permiten el abordaje de todos estos genes en forma simultánea, detectando variantes de secuencia y variaciones en el número de copias (CNV, por su sigla en inglés) o pequeñas deleciones/inserciones. Para detectar los rearrreglos de mayor tamaño es necesario emplear la técnica de *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA).

En los estudios de secuenciación de un gen se incluyen todos los exones con sus zonas flanqueantes, esto puede realizarse también con el método de secuenciación de Sanger, analizando en forma individual las distintas zonas de cada gen.

Las HTGG de origen monogénico son minoría, con un 1% a un 7% en distintos estudios y poblaciones.<sup>17,18</sup> Por el contrario, es común observar el acúmulo de diversos polimorfismos de nucleótido único (SNP, por su sigla en inglés) asociados con pequeñas elevaciones de los niveles de TG, lo que indica la naturaleza poligénica de la mayoría de las HTGG. También la presencia de variantes de diversa penetrancia en los genes canónicos en heterocigosis remarca la naturaleza compleja del origen genético de las HTGG.<sup>16</sup> Para evaluar el

componente poligénico se postuló un puntaje de riesgo genético de 16 SNP, el cuál debe ser aplicado y evaluado en distintas poblaciones antes de su uso rutinario.<sup>19</sup>

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CLÁSICO DE LAS HIPERTRIGLICERIDEMIAS

El abordaje terapéutico de la hipertrigliceridemia (HTG) representa un desafío clínico. El tratamiento inicial en los pacientes con HTG se basa en mejorar los hábitos alimentarios (restricción de calorías, dieta hipograsa, abstinencia alcohólica), aumentar el ejercicio físico, controlar el peso corporal y eliminar todas las causas secundarias encontradas.

Los fibratos están considerados actualmente como el tratamiento farmacológico más adecuado en los pacientes con HTG. En nuestro país contamos con varios fibratos (fenofibrato y su metabolito activo, el ácido fenofibrato; bezafibrato; gemfibrozilo y ciprofibrato).

El gemfibrozil no debe combinarse con las estatinas por asociarse con mayor riesgo de efectos adversos. En ese contexto, el más usado es el fenofibrato (o ácido fenofibrato), debido a su bajo perfil de efectos adversos en combinación con estatinas, ya a que no interacciona con las isoenzimas 1A1 y 1A3 de la uridilfosfatoglucuronosiltransferasa.

Los efectos hipolipemiantes de los fibratos están mediados por la activación del receptor alfa activado de la proliferación de los peroxisomas (PPAR $\alpha$ ).

Los PPAR son factores nucleares de transcripción que intervienen en la regulación de múltiples genes. Mediante su activación, se estimula la producción de LPL y se reduce la producción hepática de la apoC-III (inhibidora de la LPL). De esta manera, aumenta la lipólisis y la depuración plasmática de las partículas aterogénicas ricas en TG.<sup>20</sup> Los fibratos pueden disminuir los niveles de TG entre un 40% y 55% y aumentar los niveles de HDLc entre un 10% y 50%.<sup>21</sup> Por lo general, son fármacos bien tolerados. Las reacciones adversas farmacológicas más frecuentes son síntomas gastrointestinales y aumento de las transaminasas hepáticas. Menos frecuentemente podemos encontrar cefalea, colelitiasis, mialgias o aumento de la creatinina plasmática.

En el contexto de HTG leves a moderadas, y dada la poca evidencia actual que demuestre el beneficio cardiovascular del uso de fibratos en pacientes con riesgo cardiovascular aumentado, el abordaje de las dislipidemias en estos pacientes debe focalizarse en disminuir el riesgo cardiovascular, reduciendo los valores de LDLc con estatinas. Sin embargo, un metanálisis de subgrupos observó una reducción significativa del riesgo cardiovascular en los pacientes con niveles bajos de HDLc (< 35 mg/dl) y altos de TG (> 200 mg/dl) que habían sido tratadas con fibratos, en comparación con placebo.<sup>22</sup> Con referencia a estrategias dirigidas a controlar los niveles de TG medianamente elevados (< 500 mg/dl), el pemafibrato, un nuevo modulador selectivo del PPAR $\alpha$  (agonista del PPAR $\alpha$ ), está siendo evaluado en fase III (estudio PROMINENT), con el objetivo de disminuir eventos cardiovasculares.<sup>23</sup> Otro escenario totalmente distinto es el de las HTGG, incluidas las de causa genética.

Más allá del potencial efecto protector sobre el sistema cardiovascular a mediano y largo plazo, es fundamental disminuir el riesgo de pancreatitis en el corto plazo. En este contexto, los fibratos representan una opción farmacológica de primera línea, con el objetivo terapéutico de lograr un nivel de TG menor de 500 mg/dl.

Los complementos de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico) pueden también utilizarse. En dosis adecuadas, pueden reducir los niveles de TG entre un 25% y 45%. El mecanismo de acción principal se debe, en parte, al aumento de la beta oxidación de los ácidos grasos, lo que resulta en menos sustrato para la síntesis de VLDL. Asimismo, ejercen una estimulación moderada del factor nuclear PPAR $\alpha$ , aumentando la actividad de la LPL, y favoreciendo la inhibición de la apoC-III.<sup>24</sup> Todos los efectos son dependientes de la dosis, por lo que deben indicarse en dosis adecuadas para lograr efectos lipídicos clínicamente relevantes (2-4 gramos diarios).

El tercer fármaco con efecto sobre los TG es la niacina. Lamentablemente, debido a los resultados de los últimos ensayos clínicos, la comercialización del ácido nicotínico ha sido discontinuada en muchos países y, actualmente, muchas guías de

práctica clínica no recomiendan su uso. El agregado de niacina no logró asociarse con un beneficio cardiovascular adicional en pacientes que estaban tomando estatinas y, como contrapartida, se relacionó con mayor incidencia de efectos adversos.

A pesar de contar con fármacos útiles en reducir los TG, en el paciente con HTGG de origen genético, como por ejemplo en el SHQF, la respuesta a los fármacos tradicionales es muy deficiente. En consecuencia, surge la necesidad de incorporar nuevos fármacos al tratamiento habitual.

## TRATAMIENTO CON NUEVOS HIPOLIPEMIANTES

Diferentes estrategias han surgido y están siendo estudiadas actualmente con el fin de disminuir los niveles de TG, tanto para valores extremadamente elevados, para prevenir o evitar la aparición de cuadros de pancreatitis, como fármacos destinados a controlar los niveles de TG medianamente elevados, para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Dentro del primer grupo, debemos referirnos a dos estrategias que actúan sobre la enzima LPL a través de su efecto sobre la apoC-III y la ANGPTL3.

El volanesorsen es un oligonucleótido antisentido que inhibe la apoC-III. En ensayos clínicos, ha demostrado disminuir los niveles de esta enzima hasta en un 80% y los valores de TG entre un 30%-70%. Este fármaco logró disminuir los valores de TG entre un 55%-85% en pacientes con SHQF junto a los episodios de pancreatitis, lo que sugiere una vía alternativa como mecanismo de descenso de los TG. Dos importantes estudios en fase III, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo probaron el volanesorsen. El primero (ensayo APPROACH) incluyó a 66 pacientes con SHQF,<sup>25</sup> y el segundo (estudio COMPASS) reclutó a 113 sujetos con HTGG.<sup>26</sup> En los datos publicados de estos estudios se informó una reducción de aproximadamente 70%-80% de las concentraciones de apoC-III y TG. Como reacción adversa, potencialmente grave y que merece una consideración especial, se describe la potencial aparición de plaquetopenia, generalmente no grave y no asociada con eventos hemorrágicos de importancia.

Este compuesto, de aplicación subcutánea, se encuentra aprobado (como fármaco huérfano) por la *European Medicines Agency* (EMA), todavía no tiene la aprobación por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina para casos de SHQF genéticamente confirmados, como medicamento de uso compasivo. Dos estrategias diferentes, un oligonucleótido antisentido (vupanorsen)<sup>27</sup> y un anticuerpo monoclonal (evinacumab)<sup>28</sup> se encuentran en desarrollo para modular y modificar a la ANGPTL3 y, de esta forma, disminuir los niveles de TG.

El vupanorsen es un oligonucleótido antisentido contra estreptolisina (ASO, por sus siglas en inglés) modificado con N-acetil galactosamina (GalNAc3) de segunda generación, que se dirige al ARNm de la ANGPTL3 hepático, logrando disminuir, en fase II, los TG en promedio en un 50%.<sup>27</sup>

El evinacumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano, inhibidor específico de la ANGPTL3 que reduce los TG, el colesterol no asociado con HDL (no HDLc) y el LDLc.<sup>28</sup>

## RECOMENDACIONES DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Consideramos que existe HTGG a partir de valores de TG > 885 mg/dl (IB). En relación con el diagnóstico de SHQF, recomendamos usar el puntaje de SHQF; que con valores > 10 existe una alta probabilidad de llegar al diagnóstico (IB). El análisis genético es necesario y confirmatorio, aunque no excluyente de diagnóstico de SHQF; se recomienda usar el panel de genes candidatos como *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1* y *GPIHBP1* (IC).

Entre las complicaciones más graves del SHQF se encuentran la pancreatitis aguda y la pancreatitis recurrente; no existe un umbral definido del valor de TG predictor de pancreatitis, pero valores de TG superiores a 1000 mg/dl son de alto riesgo. Existen variables clínicas en las que podemos apoyarnos con el fin de facilitar el diagnóstico de SHQF, principalmente en casos dudosos, como ser un IMC < 26 kg/m<sup>2</sup>, LDLc < 40 mg/dl e inicio de diabetes posterior al diagnóstico del evento lipídico; recomendamos el uso de dichos parámetros clínicos (IC).

La primera medida higiénico-dietaria en pacientes con SHQF es la restricción del consumo de grasas a < 20 g/día (IC); si bien es eficaz, se dificulta su mantenimiento en el tiempo.

El uso de fibratos y omega-3 es necesario para distinguir la respuesta entre las dos grandes etiologías: SHQF vs. SHQM, dado que generalmente en la primera existe un hiporrespuesta absoluta con un descenso del nivel de TG < 20%; en la segunda, en cambio, se obtienen respuestas > 20%. El tratamiento definitivo debe ser el oligonucleótido antisentido apoC-III (volanesorsen) debido a la eficacia en la reducción de los valores de TG > 70% y de los eventos de pancreatitis (IC) (Figura 3).

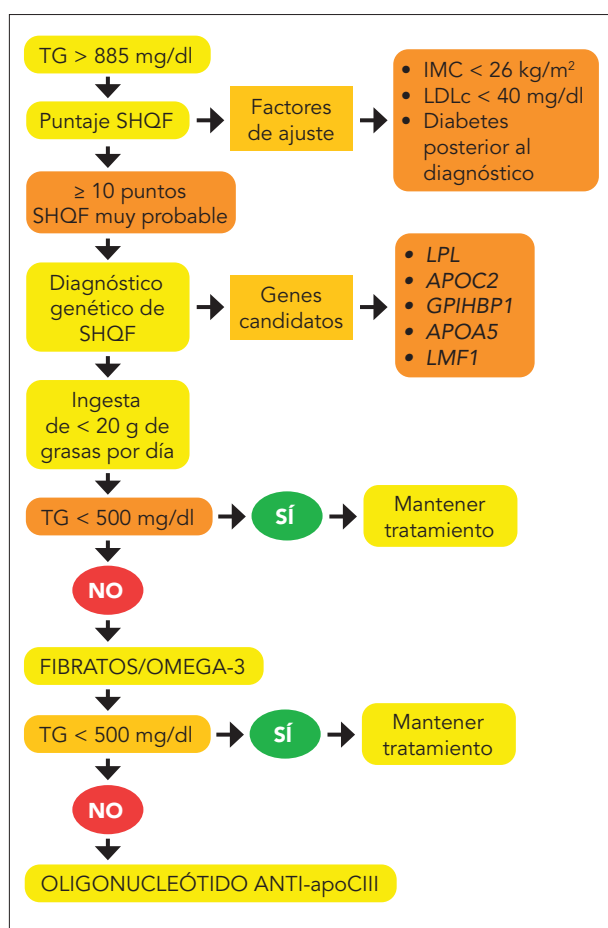


Figura 3. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del síndrome de hiperquilomicronemia familiar

TG, triglicéridos; SHQF, síndrome de hiperquilomicronemia familiar; IMC, índice de masa corporal; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; LPL, gen de lipoproteína lipasa, APOA5, gen de apolipoproteína A-V; APOC2, gen de apolipoproteína C-II; LMF1, gen de factor de maduración de la lipasa 1; GPIHBP1, gen de proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada en glucosilfosfatidilinositol.

## CONCLUSIÓN

El SHQF es una enfermedad rara, pero el diagnóstico debe hacerse lo antes posible dado el riesgo de pancreatitis aguda que, a menudo, es recurrente y potencialmente fatal, en personas generalmente jóvenes.

El único tratamiento disponible hasta ahora fue una dieta muy restrictiva en relación con el consumo de grasas (20 gramos/día de lípidos), de difícil mantenimiento a largo plazo.

Esta medida sigue siendo la piedra angular del tratamiento, pero una nueva herramienta terapéutica, un oligonucleótido antisentido de la apoC-III, se encuentra disponible y está indicado en pacientes adultos con SHQF confirmado genéticamente, con antecedentes de pancreatitis, y en aquellos en los que la respuesta a la dieta y al tratamiento dirigido a reducir los TG ha sido insuficiente.

El abordaje de esta entidad clínica debe ser multidisciplinario, con el fin de brindarle al paciente apoyo desde el diagnóstico, así como el manejo terapéutico y el control evolutivo de su enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hegele RA, Pollex RL. Hypertriglyceridemia: phenomics and genomics. *Mol Cell Biochem* 326(1-2):35-43, 2009.
2. Mohandas MK, Jemila J, Ajith Krishnan AS, George TT. Familial chylomicronemia syndrome. *Indian J Pediatr* 72(2):181, 2005.
3. Rengarajan R, McCullough PA, Chowdhury A, Tecson KM. Identifying suspected familial chylomicronemia syndrome. *Proc Bayl Univ Med Cent* 31(3):284-288, 2018.
4. Patni N, Li X, Adams-Huet B, Garg A. The prevalence and etiology of extreme hypertriglyceridemia in children: Data from a tertiary children's hospital. *J Clin Lipidol* 12(2):305-310, 2018.
5. Tripathi M, Wong A, Solomon V, Yassine HN. The prevalence of probable familial chylomicronemia syndrome in a Southern California population. *Endocr Pract Off J Am*



- Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol 27(1):71-76, 2021.
6. Garg A, Garg V, Hegele RA, Lewis GF. Practical definitions of severe versus familial hypercholesterolaemia and hypertriglyceridaemia for adult clinical practice. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(11):880-886, 2019.
  7. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta* 1841(7):919-933, 2014.
  8. Li J, Li L, Guo D, Li S, Zeng Y, Liu C, et al. Triglyceride metabolism and angiopoietin-like proteins in lipoprotein lipase regulation. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 503:19-34, 2020.
  9. D'Erasmio L, Di Costanzo A, Gallo A, Bruckert E, Arca M. ApoCIII: A multifaceted protein in cardiometabolic disease. *Metabolism* 113:154395, 2020.
  10. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia-current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 11(6):352-362, 2015.
  11. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 25(8):689-694, 2014.
  12. Belhassen M, Van Ganse E, Nolin M, et al. 10-Year comparative follow-up of familial versus multifactorial chylomicronemia syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 106(3):e1332-e1342, 2021.
  13. Moulin P, Dufour R, Aversa M, Arca M, Cefalù A, Noto D, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 275:265-272, 2018.
  14. Gallo A, Béliard S, D'Erasmio L, Bruckert E. Familial chylomicronemia syndrome (FCS): recent data on diagnosis and treatment. *Curr Atheroscler Rep* 22(11):63, 2020.
  15. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res* 52(2):189-206, 2011.
  16. Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele RA. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med* 287(4):340-348, 2020.
  17. Matsunaga A, Nagashima M, Yamagishi H, Saku K. Variants of lipid-related genes in adult Japanese patients with severe hypertriglyceridemia. *J Atheroscler Thromb* 27(12):1264-1277, 2020.
  18. Gelrud A, Williams KR, Hsieh A, Gwosdow AR, Gilstrap A, Brown A. The burden of familial chylomicronemia syndrome from the patients' perspective. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 15(11):879-887, 2017.
  19. Dron JS, Wang J, Cao H, et al. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J Clin Lipidol* 13(1):80-88, 2019.
  20. Burke MF, Burke FM, Soffer DE. Review of cardiometabolic effects of prescription omega-3 fatty acids. *Curr Atheroscler Rep* 19(12):60, 2017.
  21. Filippatos T, Milionis HJ. Treatment of hyperlipidaemia with fenofibrate and related fibrates. *Expert Opin Investig Drugs* 17(10):1599-1614, 2008.
  22. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul P-J, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 57(2):267-272, 2011.
  23. Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemafibrate, a new selective PPAR $\alpha$  modulator: drug concept and its clinical applications for dyslipidemia and metabolic diseases. *Curr Atheroscler Rep* 22(1):5, 2020.
  24. Burke MF, Burke FM, Soffer DE. Review of cardiometabolic effects of prescription omega-3 fatty acids. *Curr Atheroscler Rep* 19(12):60, 2017.
  25. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander V, Digenio A, Williams K, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 381(6):531-542, 2019.
  26. Gouni-Berthold I, Alexander VJ, Yang Q, et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(5):264-275, 2021.

27. Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baum SJ, Hurh E, Steinhagen-Thiessen E, Moriarty P, et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and

hypertriglyceridaemia. *Eur Heart J* 41(40):3936-3945, 2020.

28. Nurmohamed NS, Dallinga-Thie GM, Stroes ESG. Targeting apoC-III and ANGPTL3 in the treatment of hypertriglyceridemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 18(6):355-361, 2020.

# Eficacia y seguridad de la reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad en los adultos mayores: Revisión sistemática y metanálisis de estudios aleatorizados

## *Efficacy and safety of lowering low-density lipoprotein cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*

Dr. Walter Masson<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El trabajo de Gencer y col. analiza en forma conjunta, con la técnica de metanálisis, la información disponible a la fecha, proveniente de ensayos clínicos aleatorizados, sobre la eficacia y la seguridad de diferentes tratamientos hipolipemiantes en la población de adultos mayores.<sup>1</sup>

Veintinueve trabajos fueron incluidos en el metanálisis, cinco estudios individuales y veinticuatro investigaciones informadas en forma conjunta en el estudio *Cholesterol Treatment Trialists Collaboration* (CTT). Un total de 21 492 pacientes, con una edad  $\geq 75$  años, fueron incorporados en el análisis (11 750 provenientes de estudios con estatinas, 6209 provenientes de ensayos con ezetimibe y 3533 originados en estudios con inhibidores de PCSK9). El criterio de valoración primario estuvo conformado por una combinación de eventos cardiovasculares mayores, y la media de seguimiento osciló entre 2.2 y 6 años.

El principal hallazgo del estudio fue que por cada 1 mmol/l de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) que descendió con el uso de los fármacos hipolipemiantes, el riesgo

cardiovascular disminuyó un 26% (riesgo relativo [RR]: 0.74; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.61 a 0.89). Dicho beneficio cardiovascular fue similar al observado en los pacientes más jóvenes, e independiente del fármaco hipolipemiente utilizado. Con respecto a esto último, la reducción de los eventos cardiovasculares se observó tanto en los pacientes tratados con estatinas (RR: 0.82; IC 95%: 0.73 a 0.91) como en los sujetos tratados con fármacos no estatínicos (RR: 0.67; IC 95%: 0.47 a 0.95). El beneficio de reducir el LDLc en la población de adultos mayores se asoció con una disminución en la mortalidad cardiovascular (RR: 0.85; IC 95%: 0.74 a 0.98), así como con menor incidencia de infarto agudo de miocardio (RR: 0.80; IC 95%: 0.71 a 0.90) y accidente cerebrovascular (RR: 0.73; IC 95%: 0.61 a 0.87). No se registró una reducción significativa en la mortalidad total. Con respecto a los efectos adversos, no hubo mayor incidencia de cáncer, accidente cerebrovascular hemorrágico, trastornos neurocognitivos o nuevos casos de diabetes con el uso de la medicación hipolipemiente. Los hallazgos principales del metanálisis relacionados con el criterio de valoración primario pueden observarse en la Tabla 1.

Correspondencia:

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

**Tabla 1.** Efecto de la medicación hipolipemiente sobre los eventos cardiovasculares mayores en la población > 75 años.

Estudio	N	Eventos	Hipolipemiente	RR	IC 95%
CTT	11 108	1695	Estatinas	0.82	0.73-0.92
<i>Treat to Stroke to Target</i>	642	74	Estatinas	0.72	0.41-1.28
IMPROVE-IT	2798	1017	Ezetimibe	0.53	0.36-0.74
EWTOPIA 75	3411	222	Ezetimibe	0.36	0.18-0.69
FOURIER	2526	283	Inhibidor PCSK9	0.85	0.71-1.01
ODYSSEY OUTCOMES	1007	228	Inhibidor PCSK9	0.88	0.69-1.13
<b>Metanálisis</b>	<b>21 492</b>	<b>3519</b>		<b>0.74</b>	<b>0.61-0.89</b>

## COMENTARIO

El riesgo cardiovascular aumenta considerablemente a medida que aumenta la edad. Sin embargo, en comparación con los sujetos más jóvenes, la utilización de fármacos hipolipemiantes disminuye en las personas mayores, en particular en aquellas mayores de 75 años, incluso en los sujetos con antecedentes cardiovasculares. Una menor adhesión al tratamiento hipolipemiente y, fundamentalmente, una menor prescripción por parte de los médicos, explicarían dichos hallazgos.

La población de adultos mayores está subrepresentada en los ensayos clínicos con estatinas. En consecuencia, el abordaje farmacológico de las dislipidemias en los pacientes de mayor edad ha generado un gran debate en la comunidad médica.

El metanálisis CTT, que analizó conjuntamente la evidencia proveniente de los ensayos clínicos con estatinas, demostró que el uso de dichos fármacos redujo significativamente los eventos cardiovasculares, de manera independiente de la edad, aunque la fuerza de la asociación podría estar atenuada en la población de adultos mayores.<sup>2</sup> Por otro lado, un subanálisis del estudio IMPROVE-IT mostró que el tratamiento con simvastatina-ezetimibe, en comparación con la monoterapia con simvastatina, se asoció con una reducción significativa del riesgo cardiovascular en los pacientes mayores de 75 años que habían tenido un síndrome coronario agudo reciente.<sup>3</sup> Es importante destacar que el subgrupo de pacientes con mayor beneficio fue el grupo etario mayor de

75 años. Asimismo, la eficacia lipídica y la seguridad del ezetimibe, en comparación con el placebo, fue demostrada en los adultos mayores en el estudio japonés EWTOPIA 75.<sup>4</sup>

Los resultados de este metanálisis refuerzan el concepto de que el tratamiento hipolipemiente en la población de adultos mayores debería ser, en principio, similar al utilizado en los pacientes más jóvenes. Sin embargo, si bien la evidencia sostiene la indicación de tratamientos para reducir el colesterol en este grupo etario, al momento de decidir el inicio de una medicación hipolipemiente deberíamos considerar las comorbilidades, las interacciones farmacológicas, la presencia de fragilidad y de deterioro cognitivo, la expectativa de vida y la aceptación del paciente. Las nuevas guías de práctica clínica deberán considerar la evidencia que surge de este metanálisis al momento de establecer futuras recomendaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 396:1637-1643, 2020.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 393:407-415, 2019.

3. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Bohula EA, et al. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 4:846-854, 2019.

4. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y, et al. Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial. *Circulation* 140:992-1003, 2019.



# Síndrome de quilomicronemia en pediatría: dos formas de presentación

## *Chylomicronemia syndrome in pediatrics: two different presentation forms*

Dra. Natalia Etcheverry<sup>1</sup>, Lic. Leticia Bercellini<sup>2</sup>, Dra. Marcela Dalieri<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médica pediatra, especialista en nutrición infantil. Médica de planta, Consultorio de Dislipemias, Servicio de Nutrición y Dietoterapia, Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, Argentina

<sup>2</sup> Licenciada en Nutrición, Servicio de Nutrición y Dietoterapia, Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, Argentina

<sup>3</sup> Médica pediatra, especialista en nutrición infantil. Jefa de Servicio, Servicio de Nutrición y Dietoterapia, Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, Argentina

### INTRODUCCIÓN

El déficit de lipoproteína lipasa (LPL) es una enfermedad rara caracterizada por hipertrigliceridemia grave, debido a la mutación en el gen *LPL*.<sup>1</sup>

Presentamos dos casos clínicos pediátricos con valores elevados de triglicéridos (TG). En ambos casos los pacientes asistieron a los controles habituales con su pediatra. El hallazgo de las manifestaciones clínicas y los valores de laboratorio motivó la derivación al especialista en nutrición pediátrica.

### Caso clínico 1

**Motivo de consulta:** paciente de sexo femenino, cinco meses de vida, sin antecedentes perinatales. Derivada por oftalmología con diagnóstico de lipemia *retinalis*.

**Antecedentes familiares:** no refirieron. Laboratorio de ambos padres normal.

**Examen físico:** paciente eutrófica, lactancia exclusiva. Sin otras particularidades en la evaluación

clínica. Se solicitaron análisis de laboratorio por el diagnóstico de lipemia *retinalis*.

**Laboratorio:** TG 4700 mg/dl, presencia de quilomicrones luego de 12 horas de ayuno. Suero lechoso. Con imposibilidad de procesamiento de los demás parámetros.

**Diagnóstico presuntivo:** síndrome de quilomicronemia familiar (FCS, por su sigla en inglés) o hiperlipidemia tipo I.

**Conducta terapéutica:** Dado el valor de TG y la edad de la paciente se decidió internación. Se indicó suspender la lactancia e inició de fórmula especial, 80% de triglicéridos de cadena media (TCM), 20% de triglicéridos de cadena larga (TCL) para asegurar el aporte de ácidos grasos esenciales. Más el aporte suplementario de vitaminas liposolubles.

**Evolución clínica:** se implementó el cambio de alimentación y la paciente no presentó complicaciones graves. Dado el buen estado general de la paciente y con valores de TG aún elevados (2500 mg/dl), pero en descenso, se otorgó el alta y seguimiento semanal para garantizar la adhesión al

**Tabla 1.** Evolución de los estudios de laboratorio del caso 1.

Laboratorio	Inicio	15 días de tratamiento	30 días de tratamiento	Valores mínimos en seguimiento
Aspecto del suero	Lechoso	Lipémico		
Quilomicrones	Sí	Sí	No	No
Triglicéridos (mg/día)	4700	2500	482	368
Colesterol total (mg/dl)	-	-	219	86
LDLc (mg/dl)	-	-	120	21
HDLc (mg/dl)	-	-	15	18
ApoA-1 (mg/dl)	89	54		
ApoB (mg/dl)	35	68.3		

Se observa como el valor de triglicéridos fue descendiendo con la implementación de la dieta. Cabe destacar que el resto del perfil lipídico, con valores muy bajos de LDLc, HDLc y de triglicéridos, a pesar del tratamiento, no alcanza valores normales.

LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; Apo, apolipoproteína.

tratamiento. Luego de 30 días de tratamiento llegó a valores de TG de 482 mg/l (Tabla 1).

Se realizó nuevo fondo de ojos, que resultó normal. En esta etapa la paciente inició alimentación complementaria, correspondiente a los 6 meses de vida, y por decisión materna mantuvo fórmula especial y suspendió la lactancia.

Se confeccionó un plan de alimentación adecuado a la paciente, según edad, peso y talla. Se tuvo en cuenta la cantidad suficiente de energía, con el componente graso reducido al 10% al 15% de las calorías totales. Se aseguró el aporte de ácidos grasos esenciales y el aporte suplementario de vitaminas liposolubles.

*Dificultades en la implementación del tratamiento:* se intentó mantener una o dos tomas diarias la lactancia, pero aumentaban rápidamente los valores de TG.

La dificultad para adquirir fórmulas especiales es un problema por el alto costo, por lo cual en alguna oportunidad se requirió indicar preparaciones caseras que no eran tan bien toleradas por agregado de 4 módulos: polimerosa y TCM para lograr cubrir los requerimientos calóricos.

Durante el primer año de vida, con seguimiento quincenal logró el crecimiento adecuado, manteniendo curvas entre los percentiles 25 y 50, tanto en peso como en talla, que luego fue mejorando hasta continuar su crecimiento en el percentil 50. Actualmente continúa en tratamiento con restricción de grasas en la alimentación,

siempre adecuando los requerimientos acordes con su edad para garantizar un crecimiento óptimo. En esta etapa aparecen las nuevas dificultades en lo concerniente a un niño en edad preescolar, relacionadas con la disponibilidad de alimentos en la escuela, con sus pares y eventos sociales.

Mantiene valores de TG entre 400 y 600 mg/dl, los cuales persisten elevados, sin que haya presentado complicaciones graves.

*Estudio genético:* homocigota para la variante c.644>A (Gly 215 Glu) en el gen *LPL*.

## Caso clínico 2

*Motivo de consulta:* paciente de sexo femenino, de 9 años y 9 meses. Eutrófica. Consulta a su pediatra por lesiones en la piel; inicialmente se sospecha molusco contagioso, pero por las características de las lesiones se descartan y su pediatra solicita un análisis de laboratorio.

*Antecedentes personales:* no refiere enfermedad previa. El único dato positivo correspondía a laboratorios del último año, con valores de TG entre 575 mg/dl y 1080 mg/dl, donde se dieron pautas de alimentación saludable y actividad física.<sup>2</sup>

*Antecedentes familiares:* se desconocen.

*Laboratorio de derivación:* TG 4585 mg/dl. Suero lechoso, presencia de quilomicrones luego de 12 horas de ayuno. Ante este resultado es derivada a nuestro servicio.



**Tabla 2.** Evolución de los estudios de laboratorio del caso 2.

Laboratorio	Inicio	15 días de tratamiento	30 días de tratamiento	Valores mínimos de seguimiento
Aspecto del suero	Lechoso	Lipémico		
Quilomicrones	Sí	Sí	No	No
Triglicéridos (mg/dl)	4585	1330	559	204
Colesterol total (mg/dl)	540	218	270	127
LDLc (mg/dl)	-	199	188	56
HDLc (mg/dl)	-	171	18	30
ApoA (mg/dl)	-	62.7	-	-
ApoB (mg/dl)	-	110	-	-

LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; Apo, apolipoproteína.

*Examen físico:* xantomas eruptivos. Resto sin particularidades.

*Diagnóstico presuntivo:* FCS.

*Tratamiento:* inicio de alimentación con restricción de grasas del 10% al 15% del valor calórico total, lo que equivale a 20 g/día de grasas y aporte suplementario con vitaminas liposolubles.

A los 15 días logra valores de 1330 mg/dl, y en 30 días, de 559 mg/dl, con persistencia de muy pocos xantomas.

*Evolución:* actualmente continúa con la dieta, en seguimiento estricto, y mantiene valores de TG de 200 mg/dl, sin xantomas eruptivos (Tabla 2).

*Dificultades en la implementación del tratamiento:* no presentó dificultades ante el cambio en la dieta. La edad de la niña facilitó la comprensión, con la posibilidad de que ella misma cuente los gramos de grasa calculados para llegar a cantidad permitida por día.

Al igual que en el caso anterior, las dificultades se centraron en la edad escolar y las actividades sociales. Para ello, el acompañamiento con talleres y cuentos adaptados para que comprendan la enfermedad facilitaron la adhesión al tratamiento.

*Estudio genético:* no se detectó ninguna variante patogénica en los genes analizados. Se realizó estudio para grandes rearrreglos de LPL, sin hallarse variantes patogénicas.<sup>3</sup>

## DISCUSIÓN

El valor de TG al diagnóstico, en ambos casos, fue mayor de 4000 mg/dl, con suero lechoso, lipemia *retinalis* y xantomas eruptivos, lo que indica un diagnóstico presuntivo de FCS.

El FCS es una enfermedad rara, con una prevalencia de 1/1 000 000. Se presenta con valores de TG en plasma luego del ayuno mayores de 885-1000 mg/dl, presencia de quilomicrones y, frecuentemente, el suero es lechoso.<sup>2,4</sup>

La depuración plasmática de lipoproteínas ricas en TG luego de una ingesta en condiciones habituales se produce en 3-4 horas; la hidrólisis es mediada por la acción de la LPL ubicada en el endotelio de los vasos sanguíneos de tejido adiposo y músculo.<sup>2</sup>

Es una enfermedad autosómica recesiva; la mutación más frecuente (> 90%) es bialélica, homocigota o heterocigota compuesta para el gen *LPL*. Hay cuatro genes adicionales relacionados con la activación o inhibición de la función de LPL que pueden presentar mutaciones:<sup>2</sup> apolipoproteína C-II (*APOC2*) y apolipoproteína V (*APO5*), factor uno de maduración de lipasa (*LMF1*) y lipoproteína 1 unida a lipoproteínas de alta densidad anclada a glicofosfatidilinositol (*GPIHBP1*).

El síndrome de quilomicronemia multifactorial (MFCS, por su sigla en inglés) tiene una incidencia mayor, donde la pérdida de función o la baja actividad de LPL es inconstante. Podría corresponder a combinaciones heterocigotas con

variantes poligénicas u oligogénicas, y alguna condición predisponente. Los pacientes alternan entre valores moderados y muy elevados de TG.<sup>4</sup>

Las manifestaciones clínicas, tanto para FCS como para MFCS, son: xantomas eruptivos, lipemia *retinalis*, pancreatitis recurrente y hepatoesplenomegalia.<sup>5</sup> La manifestación más grave es la pancreatitis, asociada siempre con valores muy elevados de TG, generalmente más de 500 mg/dl. Se ha demostrado que la inflamación persistente del páncreas, aun con valores menores entre 200 y 443 mg/dl, se puede presentar, aunque en menor porcentaje, con un episodio agudo de pancreatitis.<sup>6</sup>

El tratamiento consiste en la dieta muy restringida en grasas, comprobando que su ingesta corresponda al 10% a 15 % (7-25 g/día de grasa), entre ácidos grasos de cadena larga y de cadena corta; el 2% a 4% de las calorías totales debe corresponder a los ácidos grasos esenciales, con una relación omega-6/omega-3 de 5/15.

En cuanto a hidratos de carbono, corresponde un 60%, con la indicación preferentemente de los complejos, y un 25% a 30% de proteínas.<sup>3</sup> Debe indicarse aporte suplementario de vitaminas liposolubles e, idealmente, su monitorización en sangre.

En los casos presentados, las dos pacientes tuvieron la misma respuesta a la implementación del tratamiento recién mencionado. En el primer caso se confirma FCS, con dificultad en mantener valores cercanos a la normalidad, los cuales persisten elevados más allá de la dieta.

En cuanto al segundo caso, sin hallazgos de variantes patogénicas al momento, podemos asumir que podría ser alguna variante dentro de las quilomicronemias aún no documentadas. Apoya esta hipótesis la evolución clínica de la paciente y la respuesta al tratamiento.

Podemos concluir la importancia de sospechar el diagnóstico ante valores de TG mayores de 885 a 1000 mg/dl en ayunas. La mayoría de los pacientes

hacen su primera manifestación en la edad pediátrica, puede transitar asintomática hasta la primera manifestación clínica, que puede ser grave como la pancreatitis, o un hallazgo como los dos casos presentados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Colima Fausto AG, González García JR, De Jesús Hernández Flores T, Vázquez Cárdenas NA, Solís Perales NE, Magaña Torres MT. Homozygous LPL p.Gly188Glu mutation in a Mexican girl with lipoprotein lipase deficiency. *Ann Lab Med* 37(4):355-358, Jul 2017.
2. Hegele RA, Berberich AJ, Ban MR, Wang J, Digenio A, Alexander VJ, et al. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia. *J Clin Lipidol* 12(4):900-927, 2018.
3. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L. Familial chylomicronemia syndrome: bringing to life dietary recommendations throughout the lifespan. *J Clin Lipidol* 12(4): 908-919, Jul-Aug 2018.
4. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 275:265-272, 2018.
5. Chait A, Eckel RH. The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial: a narrative review of causes and treatment. *Ann Intern Med* 170:626-634, 2019.
6. Hansen SE, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Low-grade inflammation in the association between mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk acute pancreatitis: a study of more than 11500 individuals from the general population. *Clinical Chemistry* 65(2):321-332, 2019.

# Reglamento de publicaciones

---

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

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

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

## SECCIÓN I

### a) Tipo de estudios

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

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

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

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

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

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

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

**Artículos Especiales:** El Comité Editorial se reserva la invitación para desarrollar artículos especiales que no encuadren en las categorías anteriormente descritas. 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](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi)) o su versión en español, DECS disponible en [www.decs.bvs.br/E/homepagee.htm](http://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](http://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.