

Revista Argentina de
LÍPIDOS

Volumen 6 - Número 1 | AÑO 2022

Reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad con el uso de ácido bempedoico. Metanálisis estratificado según la edad

Dr. Walter Masson, Dr. Martín Lobo, Dr. Leandro Barbagelata, Dr. Juan P Nogueira, Dr. Pablo Corral

Potencial proaterogénico de la asociación entre quilomicrones y lipopolisacáridos. Planteo de una hipótesis

Dra. Carolina Olano, Dra. Laura Schreier, Dra. Valeria Zago

Nuevos fármacos para la hipercolesterolemia: evinacumab

Dr. Gerardo D. Elikir

Intolerancia a las estatinas

Dr. Carlos A. Cuneo

El bucle de detección hepática regula la secreción de PCSK9 en respuesta a anticuerpos inhibidores

Dr. Fernando D. Brites

Regresión de xantomas y xantelasma palpebral en un paciente con hipercolesterolemia familiar

Dr. Pablo Corral

1

Volumen 6
Año 2022

Revista de la Sociedad Argentina de
LÍPIDOS

COMITÉ EDITORIAL

Directores

Nogueira, Juan Patricio
Masson, Walter

Directores asociados

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

Comité editorial

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

Editores internacionales

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

Revista Argentina de Lípidos

Vol. 6 N° 1, Año 2022

Propietario Editor Responsable

Sociedad Argentina de Lípidos

Directores

Nogueira, Juan Patricio
Masson, Walter

Domicilio legal

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

ISSN

2545-837X

Edición: Junio 2022

Ciudad de Córdoba

Editada por

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

www.siic.salud.com

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

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

Índice

COMENTARIO DEL EDITOR	1	Dr. Juan Patricio Nogueira
ARTÍCULO ORIGINAL	3	Reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad con el uso de ácido bempedoico. Metanálisis estratificado según la edad <i>Dr. Walter Masson, Dr. Martín Lobo, Dr. Leandro Barbagelata, Dr. Juan P Nogueira, Dr. Pablo Corral</i>
ARTÍCULO ESPECIAL	10	Potencial proaterogénico de la asociación entre quilomicrones y lipopolisacáridos. Planteo de una hipótesis <i>Dra. Carolina Olano, Dra. Laura Schreier, Dra. Valeria Zago</i>
REVISIÓN	16	Nuevos fármacos para la hipercolesterolemia: evinacumab <i>Dr. Gerardo D. Elikir</i>
ENTREVISTA	26	Intolerancia a las estatinas <i>Dr. Carlos A. Cuneo</i>
ACTUALIZACIÓN	29	El bucle de detección hepática regula la secreción de PCSK9 en respuesta a anticuerpos inhibidores <i>Dr. Fernando D. Brites</i>
CASO CLÍNICO	31	Regresión de xantomas y xantelasma palpebral en un paciente con hipercolesterolemia familiar <i>Dr. Pablo Corral</i>
CARTAS AL EDITOR	33	

Estimados Lectores

La primera edición del sexto volumen de la Revista Argentina de Lípidos, incluye una variada cantidad de artículos.

El artículo original describe un metanálisis cuyo objetivo fue investigar la eficacia lipídica del ácido bempedoico, considerando los grupos de edad reportados en los ensayos clínicos. El metanálisis mostró que el uso de ácido bempedoico se asoció con una reducción aproximada del 20% en el nivel de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), independientemente del grupo etario evaluado. En el artículo especial contamos con una excelente actualización del potencial proaterogénico de la asociación entre quilomicrones y lipopolisacáridos, claramente analizado en el contexto de la endotoxemia metabólica, teniendo como vía de entrada los lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas y los quilomicrones, que provocan esteatosis e inflamación de bajo grado.

En la revisión sobre el nuevo tratamiento farmacológico para la hipercolesterolemia se realizó una actualización sobre el evinacumab, un anticuerpo monoclonal contra ANGPTL3, para administración por vía intravenosa o subcutánea, que ha mostrado resultados interesantes en la hipercolesterolemia familiar homocigota, debido a que la reducción del colesterol es independiente del receptor de LDL.

Este año inauguramos la sección de entrevistas con expertos; en esta oportunidad, con el Dr. Carlos Cuneo, miembro fundador de la Sociedad de Lípidos, que aborda la intolerancia a las estatinas.

También, presentamos una actualización bibliográfica sobre el bucle de detección hepático que regula la secreción de PCSK9 en respuesta a los anticuerpos inhibidores, que muestra un retraso en la eliminación de PCSK9 unido al anticuerpo y un aumento postraducciona en su secreción relacionado con la regulación del bucle de detección antes mencionado.

Además, brindamos un caso clínico sobre la regresión de xantomas y xantelasma palpebral en un paciente con hipercolesterolemia familiar.

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

Dr. Juan Patricio Nogueira

MD/PhD

Director de la RAL

Reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad con el uso de ácido bempedoico. Metanálisis estratificado según la edad

Reduction of cholesterol associated with low-density lipoproteins with the use of bempedoic acid. An age stratified meta-analysis

Dr. Walter Masson¹, Dr. Martín Lobo², Dr. Leandro Barbagelata¹, Dr. Juan P Nogueira³, Dr. Pablo Corral⁴

¹ Médico de Planta del Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

² Jefe de Departamento Enfermedades Cardiovasculares y Cardio-metabolismo del Hospital Militar Campo de Mayo, Argentina

³ Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición, ex presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos, Formosa, Argentina

⁴ Médico Clínico, profesor de la cátedra de Farmacología, Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina

Resumen

Introducción: El ácido bempedoico es un fármaco hipolipemiente no estatinico que inhibe la biosíntesis del colesterol a nivel hepático. Desconocemos si el efecto sobre el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) cambia al considerar la edad. El objetivo del presente metanálisis fue investigar la eficacia lipídica (reducción del LDLc) del ácido bempedoico, considerando los grupos de edad informados en los ensayos clínicos.

Material y métodos: Realizamos un metanálisis de acuerdo con la declaración PRISMA para informar revisiones sistemáticas. Se incluyeron todos los estudios aleatorizados que informaron la eficacia lipídica (reducción porcentual del LDLc) del ácido bempedoico en los subgrupos de edad, en comparación con placebo o un grupo control. Para este análisis se consideraron como punto de corte los 65 años. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios.

Resultados: Se consideraron 5 estudios, con 3481 pacientes, para el análisis del criterio principal de valoración. En general, este metanálisis mostró que el uso de ácido bempedoico, en comparación con placebo o un grupo control, se asoció con una reducción significativa en el nivel de LDLc (-19.2% [intervalo de confianza del 95%, IC 95%: -22.5 a -15.9], $P = 74\%$). Esta diferencia fue similar en los subgrupos analizados de edad (< 65 años: -18.0% [IC 95%: -24.4 a -11.6], $P = 85\%$; ≥ 65 años: -20.2% [IC 95%: -23.4 a -16.9], $P = 41\%$, p de la interacción = 0.55).

Conclusión: Nuestro análisis mostró que el uso de ácido bempedoico, en comparación con placebo o un grupo control, se asoció con una reducción aproximada del 20% en el nivel de LDLc, independientemente del grupo etario evaluado.

PALABRAS CLAVE: ácido bempedoico, LDLc, edad.

Abstract

Introduction: Bempedoic acid is a non-statin lipid-lowering drug that acts by inhibiting cholesterol biosynthesis in the liver. We do not know if the effect on LDLc changes when considering age. The objective of this meta-analysis was to investigate the lipid efficacy (LDLc reduction) of bempedoic acid, considering the age groups reported in clinical trials.

Material and methods: We performed a meta-analysis according to the PRISMA statement to inform systematic reviews. All randomized studies that reported lipid efficacy (percent reduction in LDLc) of bempedoic acid in age subgroups compared to placebo or control group were included. For this analysis, a cut-off point of 65 years was considered. A random effects model was used.

Results: Five studies were considered for the primary endpoint analysis, including 3481 patients. Overall, this meta-analysis showed that the use of bempedoic acid, compared to placebo/control group, was associated with a significant reduction in LDLc level (-19.2% [95% CI: -22.5 to -15.9], $P = 74\%$). This difference was similar in the analyzed age subgroups (< 65 years [-18.0%, CI 95%: -24.4 to -11.6], $P = 85\%$; ≥ 65 years: -20.2% [95% CI: -23.4 to -16.9], $P = 41\%$, interaction $p = 0.55$).

Conclusion: Our analysis showed that the use of bempedoic acid, compared to placebo/control groups, was associated with an approximate 20% reduction in LDLc level, regardless of the age group evaluated.

KEYWORDS: bempedoic acid, LDLc, age.

INTRODUCCIÓN

A pesar de la utilización de dosis adecuadas de estatinas y ezetimibe, muchos pacientes no alcanzan los objetivos recomendados de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) en las guías actuales.¹ Asimismo, si consideramos las cuestiones asociadas con la adhesión, el problema sería aún más relevante. Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9) surgieron como una alternativa a las terapias tradicionales, aunque su uso se vio limitado en la práctica por su alto costo y por problemas relacionados con el acceso.² En ese contexto, se han creado nuevas estrategias hipolipemiantes para reducir el riesgo cardiovascular residual.

El ácido bempedoico es un fármaco hipolipemiante no estatínico creado para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Inhibe la enzima adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL) y, consecuentemente, la biosíntesis del colesterol, lo que induce mayor expresión de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL), incrementando la depuración (*clearance*) plasmática de esta lipoproteína. La inhibición sobre la ACL se produce en un punto proximal a la acción de la 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG)-CoA, sobre la que actúan las estatinas.³

Los estudios de aleatorización mendeliana han demostrado que la inhibición de la ACL se asocia con la disminución del colesterol asociado con LDL (LDLc) y, consecuentemente, con un efecto protector sobre la aparición de aterosclerosis.⁴ Múltiples ensayos clínicos revelaron que el ácido bempedoico reduce eficazmente el LDLc como monoterapia, en combinación con ezetimibe, agregado a la terapia con estatinas o en pacientes hipercolesterolémicos intolerantes a las estatinas.⁵⁻⁹ Asimismo, el efecto hipolipemiante del ácido bempedoico quedó demostrado en varios metanálisis.^{10,11}

La población de adultos mayores suele estar subrepresentada en los ensayos clínicos. A pesar de ello, un metanálisis reciente que incluyó estudios aleatorizados que evaluaron el uso de diferentes fármacos demostró que el efecto hipolipemiante y el beneficio cardiovascular se observó tanto en los pacientes más jóvenes como en aquellos de mayor edad.¹² Sin embargo, no se analizaron estudios con ácido bempedoico.

Por tanto, el objetivo del presente metanálisis fue investigar la eficacia lipídica (reducción del LDLc) del ácido bempedoico, considerando los grupos de edad informados en los ensayos clínicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Extracción de datos y evaluación de la calidad

El metanálisis se realizó de acuerdo con la declaración PRISMA para informar revisiones sistemáticas.¹³ Se efectuó una búsqueda bibliográfica para identificar ensayos clínicos que evaluaran la terapia con ácido bempedoico, publicados entre enero de 2000 y diciembre de 2021. Dos revisores independientes realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas PubMed/Medline, Embase, Scielo y *Cochrane Clinical Trials* usando los términos “ácido bempedoico”, “ETC-1002”, “LDLc”, “colesterol”, “dislipidemia”, “hipercolesterolemia”, “edad” y “estudios clínicos”.

Todos los estudios analizados cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: compararon la eficacia del ácido bempedoico con placebo o un grupo control, tuvieron un seguimiento ≥ 4 semanas, fueron ensayos clínicos aleatorizados e informaron el cambio del LDLc entre el inicio y el seguimiento en los subgrupos de edad. Se consideró como punto de corte la edad de 65 años. Algunos estudios informaron subgrupos dentro de los pacientes mayores de 65 años. En ese caso, se seleccionaron los subgrupos con edades entre los 65 y 75 años, ya que incluían un mayor número de sujetos.

El criterio principal de valoración del estudio fue el cambio porcentual en el nivel de LDLc entre el inicio y el final del seguimiento.

Se evaluó el riesgo potencial de sesgos para todos los ensayos incluidos, utilizando la herramienta Cochrane creada para este propósito.¹⁴ Esta herramienta evalúa el sesgo en cinco dominios diferentes: el que surge de la asignación al azar, el debido a desviaciones de la intervención prevista, el debido a datos faltantes de resultado, el sesgo en la medición del resultado y aquel en la selección del resultado informado. Cada dominio se calificó como “alto riesgo de sesgo”, “bajo riesgo de sesgo” o “estudio con algunas preocupaciones”.

Análisis estadístico

Las medidas del tamaño del efecto se expresaron como diferencias de medias con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%), utilizando modelos genéricos de varianza inversa. El estadístico I^2 se calculó para cuantificar la heterogeneidad y la inconsistencia entre los estudios. Se eligió un modelo de efectos aleatorios dado que el valor de I^2 fue $> 40\%$. Para comparar el efecto promedio entre los subgrupos, utilizamos la prueba Z. El nivel de significación estadística se estableció en 0.05 (análisis de dos colas). Para el análisis se utilizó el software estadístico R [15].

Análisis del sesgo de publicación

Para tal fin se creó un gráfico de embudo que utilizó el error estándar y las diferencias de las medias del LDLc. Asimismo, se realizó el test de asimetría de Egger.

RESULTADOS

En total, se eligieron 5 estudios que incluyeron a 3481 pacientes y se consideraron para el análisis del criterio principal de valoración.⁵⁻⁹ Un total de 2291 sujetos se analizó en la rama de ácido bempedoico y 1190, en el grupo placebo/control.

El diagrama de flujo que grafica el proceso de selección de los estudios puede observarse en la Figura 1.

La calidad de los estudios incluidos en el presente metanálisis se resume en la Figura 2.

Dos estudios analizaron pacientes con intolerancia a las estatinas, mientras que otros 3 estudios incluyeron sujetos adultos con enfermedad aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar heterocigótica o ambas. Un estudio incluyó, además de estos pacientes, sujetos con múltiples factores de riesgo cardiovascular. En todos los ensayos, los pacientes fueron elegidos para participar si recibían la dosis máxima tolerada de una estatina, sola o en combinación con ezetimibe, y que, además, tuvieron un nivel de LDLc por encima del umbral definido en cada estudio. En la mayoría de los casos, este umbral de LDLc varió de 70 a 100 mg/dl en pacientes con enfermedad cardiovascular o hipercolesterolemia

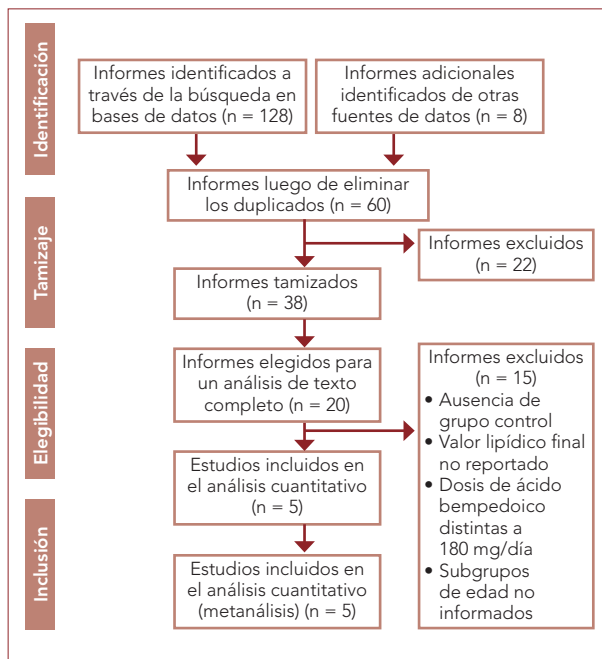


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios.

		Dominios para evaluación del riesgo de sesgos					
		D1	D2	D3	D4	D5	general
Estudios	CLEAR Harmony	+	+	-	+	+	+
	CLEAR Serenity	+	+	+	+	+	+
	CLEAR Wisdom	+	+	+	+	+	+
	CLEAR Tranquility	+	+	+	+	-	+
	Ballantine et al., 2020	+	+	-	+	+	+

Dominios
D1 Sesgo que surge de la aleatorización
D2 Sesgo debido a la desviación imprevista de la interpretación
D3 Sesgos debido a la pérdida de resultados
D4 Sesgo en la medición del resultado
D5 Sesgo en la selección del resultado informado

Evaluación
+ Alto
- Incierto
+ Bajo

Figura 2. Análisis de los sesgos de los estudios incluidos.

familiar heterocigótica, y entre 100 y 130 mg/dl en sujetos en prevención primaria. El seguimiento fue de 12 a 24 semanas. Las características de los estudios incluidos en el análisis se pueden ver en la Tabla 1.

En general, este metanálisis mostró que el uso de ácido bempedoico, en comparación con placebo o un grupo control, se asoció con una reducción

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en el análisis.

Estudio	Tratamiento activo	N	Grupo control	n	Descripción de la población	Seguimiento (semanas)	Tratamiento hipolipemiante basal
CLEAR Harmony	Ácido bempedoico (180 mg/día)	1424	Placebo	725	ECV o HeFH LDLc > 70 mg/dl	12	Máxima dosis tolerada de estatinas
CLEAR Serenity	Ácido bempedoico (180 mg/día)	191	Placebo	92	Intolerantes a las estatinas LDLc > 130 mg/dl (prevención primaria) LDLc > 100 mg/dl (ECV o HeFH)	24	Sin estatinas o bajas dosis de estatinas
CLEAR Wisdom	Ácido bempedoico (180 mg/día)	445	Placebo	226	ECV o HeFH LDLc > 70 mg/dl	12	Máxima dosis tolerada de estatinas
CLEAR Tranquility	Ácido bempedoico (180 mg/día)	148	Placebo	67	Intolerantes a las estatinas LDLc > 100 mg/dl	12	Ezetimibe ± bajas dosis de estatinas
Ballantyne <i>et al.</i>	Ácido bempedoico (180 mg/día) más ezetimibe	83	Ezetimibe	80	ECV, HeFH o múltiples factores de riesgo	12	Estatinas

ECV, enfermedad cardiovascular; HeFH, hipercolesterolemia familiar heterocigota; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.

significativa en el nivel de LDLc (-19.2% [IC 95%: -22.5 a -15.9], $I^2 = 74\%$). Al observar el análisis estratificado, en el subgrupo < 65 años, el uso de ácido bempedoico se asoció con una reducción significativa en el nivel de LDLc (-18.0% [IC 95%: -24.4 a -11.6], $I^2 = 85\%$). Asimismo, los resultados en el subgrupo > 65 años (-20.2% [IC 95%: -23.4

a -16.9], $I^2 = 41\%$) fueron similares (p para la interacción = 0.55) (Figura 3).

La evaluación gráfica (Figura 4) y analítica (test de Egger) sugieren la ausencia de sesgo de publicación (grupo < 65 años: p = 0.95; grupo ≥ 65 años: p = 0.42).

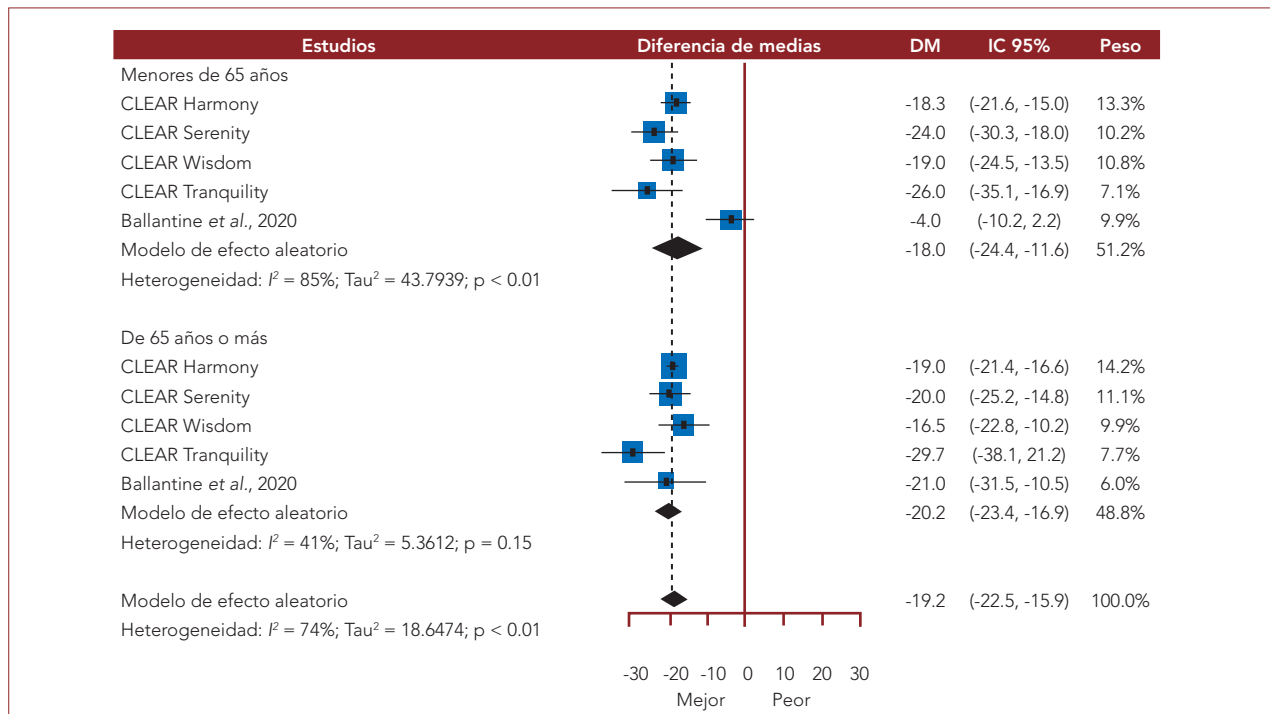


Figura 3. Efecto de la terapia con ácido bempedoico sobre el LDLc en comparación con placebo o el grupo control. Modelo de efectos aleatorios, diferencias de medias, intervalo de confianza 95% y estadístico I^2 .

LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.

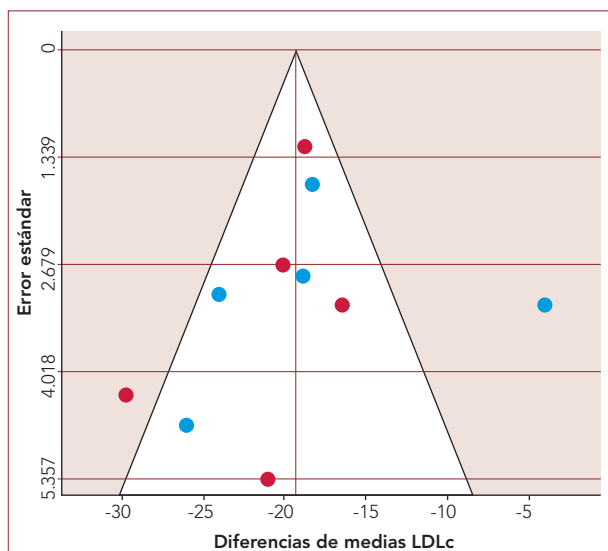


Figura 4. Evaluación gráfica del sesgo de publicación (gráfico de embudo). Azul: < 65 años; Rojo: ≥ 65 años.

DISCUSIÓN

A pesar de que los adultos mayores suelen ser excluidos de la mayoría de los ensayos clínicos, la aparición de información nueva ha fortalecido el papel del LDLc como factor de riesgo para presentar enfermedad cardiovascular en pacientes de 70 a 100 años.¹⁶

Nuestro metanálisis demostró por primera vez que la reducción porcentual del LDLc con el uso de ácido bempedoico fue similar en los grupos de menor o mayor edad.

El efecto hipolipemiante y, fundamentalmente, el beneficio cardiovascular asociado, se evaluaron previamente en diferentes grupos etarios, con otros fármacos utilizados en el tratamiento de las dislipidemias.

Las situaciones clínicas que se asocian con mayor o menor síntesis hepática de colesterol parecen influir en la respuesta a los fármacos que actúan inhibiendo este mecanismo, como las estatinas. Un estudio previamente publicado en la Argentina informó que los pacientes más jóvenes tuvieron mayor probabilidad de ser “hiporrespondedores” a las estatinas.¹⁷ Del mismo modo, un estudio antiguo comunicó una reducción menor del LDLc con lovastatina en sujetos de 45 años, en

comparación con pacientes de 65 años.¹⁸ En la misma línea, aunque evaluando metas y no porcentajes de reducción, Cone y col. encontraron que la probabilidad de alcanzar el objetivo de LDLc aumentó con la edad, aunque disminuyó a medida que los pacientes alcanzaban los 70 y 80 años.¹⁹ La presencia de dislipidemias con base genética, no diagnosticadas en la población más joven, parece explicar, en parte, estos hallazgos. Sin embargo, más allá de estudios pequeños que asocian la edad como una variable que podría modificar la respuesta a las estatinas, el metanálisis *Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaborators* demostró que el uso de estatinas redujo significativamente los eventos cardiovasculares, independientemente de la edad.²⁰

Siguiendo la misma hipótesis, los pacientes con menor síntesis hepática de colesterol fisiológicamente podrían contrarrestar este efecto absorbiendo más colesterol a nivel intestinal (“hiperabsorbedores”) y, en consecuencia, tener mejor respuesta con el uso de ezetimibe. A la fecha, desconocemos si la edad influye en la absorción intestinal. Sin embargo, un subanálisis del estudio IMPROVE-IT mostró que el tratamiento con simvastatina-ezetimibe, en comparación con la monoterapia con simvastatina, se asoció con la reducción significativa del riesgo cardiovascular, fundamentalmente en los pacientes mayores de 75 años que habían tenido recientemente un síndrome coronario agudo.²¹

La respuesta a un fármaco no es solo un fenómeno genético o farmacológico, sino que tiene una importante repercusión clínica. Al menos con las estatinas, en varios estudios se ha comprobado que los pacientes “hiporrespondedores” presentan un pronóstico cardiovascular adverso. Debido a las diferentes características de la homeostasis del colesterol que podrían observarse con la edad, es necesario conocer la respuesta a los nuevos hipolipemiantes. En ese contexto, nuestro estudio evaluó por primera vez, con la técnica de metanálisis, el efecto del ácido bempedoico considerando los estratos de edad.

Este metanálisis tuvo varias limitaciones: en primer lugar, se observó una importante heterogeneidad estadística. En segundo lugar, el análisis incluyó solo los datos generales de cada ensayo, sin tener

datos individuales. Tercero, nuestro análisis incluyó pocos estudios y el número de pacientes fue pequeño en algunos de ellos. Por último, los datos de otros marcadores lipídicos en los estratos de edad no se informaron en las publicaciones originales, por lo que no pudimos incluirlos en este análisis.

CONCLUSIÓN

El presente estudio mostró que el uso de ácido bempedoico, en comparación con placebo o un grupo control, se asoció con una reducción aproximada del 20% en el nivel de LDLc, independientemente del grupo etario evaluado. Según nuestros hallazgos, la edad no modifica las respuestas a este nuevo fármaco hipolipemiante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41:111-188, 2020.
2. López-Miranda J, Pedro-Botet J. Therapeutic targets in the treatment of dyslipidaemias: from statins to PCSK9 inhibitors. Unmet needs. *Clin Investig Arterioscler* 33(Suppl 1):46-52, 2021.
3. Burke AC, Telford DE, Huff MW. Bempedoic acid: effects on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 30:1-9, 2019.
4. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, Ference TB, Burgess S, Neff DR, et al. Mendelian randomization study of ACLY and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 380:1033-1042, 2019.
5. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 380:1022-1032, 2019.
6. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 8:e011662, 2019.
7. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322:1780-1788, 2019.
8. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 27:593-603, 2020.
9. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 277:195-203, 2018.
10. Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A, Masson G, Molinero G. Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 168:108369, 2020.
11. Zhao X, Ma X, Luo X, Shi Z, Deng Z, Jin Y, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid alone or combining with other lipid-lowering therapies in hypercholesterolemic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol* 21(1):86, 2020.
12. 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.
13. Arya S, Kaji AH, Boermeester MA. PRISMA Reporting guidelines for meta-analyses and systematic reviews. *JAMA Surg* 156:789-790, 2021.
14. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343:d5928, 2011.
15. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metaphor package. *J Stat Softw* 36:1-48, 2010.

16. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet* 396:1644-1652, 2020.
17. Masson M, Lobo M, Maenent D, Viatgiano L, Rostan M, Siniawski D, et al. Response to statins in cardiovascular prevention: hypo-responders' evaluation. *Rev Argent Cardiol* 82:34-41, 2014.
18. Shear CL, Franklin FA, Stinnett S, Hurley DP, Bradford RH, Chremos AN, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. Effect of patient characteristics on lovastatin induced changes in plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Circulation* 85:1293-1303, 1992.
19. Cone C, Murata G, Myers O. Demographic determinants of response to statin medications. *Am J Health Syst Pharm* 68:511-517, 2011.
20. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366:1267-1278, 2005.
21. 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.

Potencial proaterogénico de la asociación entre quilomicrones y lipopolisacáridos. Planteo de una hipótesis

Pro-atherogenic potential of the association between chylomicrons and lipopolysaccharides. Posing a hypothesis

Dra. Carolina Olano¹, Dra. Laura Schreier¹, Dra. Valeria Zago¹

¹ Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires (UBA). Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica de Investigación (Infibioc), Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

QUILOMICRONES Y POTENCIAL ATEROGENICO

Los quilomicrones (QM) son las lipoproteínas más grandes, constituidas en un 90% por triglicéridos (TG), que se producen en los enterocitos intestinales en respuesta a la ingestión de grasa y cumplen la función de transportar los lípidos ingeridos hacia diferentes tejidos para su uso energético o almacenamiento. La enzima lipoproteinlipasa (LPL), de ubicación extravascular y con actividad fundamentalmente TG-hidrolasa, tiene como principal sustrato a los QM, que hidrolizan sus TG y generan productos de degradación denominados QM remanentes. Se postula que los QM remanentes –sumados a los remanentes de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)– desempeñarían un papel relevante en el riesgo residual cardiovascular y contribuirían al proceso aterogénico.¹ Si bien las partículas de QM son de gran tamaño para atravesar la pared vascular, las partículas de QM remanentes adquieren un tamaño necesario para entrar al espacio subendotelial y contribuir a la formación de la placa de ateroma. Como producto de la lipólisis de los TG del QM se liberan ácidos grasos, que muestran una acción deletérea sobre las

células de la pared arterial. Además, pueden alterar la función endotelial y desencadenan procesos inflamatorios mediante el aumento de las citoquinas proinflamatorias, la expresión de las moléculas de adhesión y la activación de los monocitos. Los ácidos grasos que logran atravesar el subendotelio se oxidan y promueven el sostenimiento de la oxidación mediante especies reactivas de oxígeno, que contribuyen al estado oxidativo.² Es decir que la lipólisis de los QM en la superficie de la pared arterial ejerce acciones proinflamatorias y oxidativas y, por ende, proaterogénicas, lo que parece estar condicionado, en parte, por el contenido de los TG de la partícula y su grado de lipólisis. Se debe tener en cuenta que las alteraciones en la composición y la estructura de los QM determinan de manera directa la afinidad de la LPL sobre la lipoproteína, influyendo en el tiempo de circulación y en la pared arterial.

Como es sabido, el aumento en la producción de QM intestinales y sus remanentes es frecuente en condiciones prevalentes, como la obesidad, la diabetes tipo 2 y otros estados de resistencia a la insulina (RI); estas partículas, junto con las lipoproteínas de síntesis hepática –VLDL–, constituyen la hipertrigliceridemia posprandial observada en estas condiciones.³ Si bien la presencia de remanentes lipoproteicos en situaciones de

Correspondencia:
Dra. Valeria Zago, e-mail: vzago@ffyba.uba.ar

RI se ha estudiado bien, en muchos casos no se ha distinguido la proveniencia o el origen de los remanentes, ya sean de VLDL de síntesis hepática o de QM de síntesis intestinal. Asimismo, muchos otros trabajos se han focalizado en el estudio de las VLDL, dado que son los mayores constituyentes en número de partículas de la hipertrigliceridemia posprandial. No obstante, ambas lipoproteínas podrían diferir en sus características, lo que les podría conferir un papel distinto en la progresión de la enfermedad cardiovascular. En estudios previos, tanto en modelos con animales como en pacientes con RI, demostramos que las alteraciones cualitativas de las lipoproteínas ricas en TG se asociaban con mayor disfunción endotelial, lo que contribuyó al riesgo cardiovascular asociado con la RI.^{4,5} Sin embargo, el estudio cualitativo de las características de los QM no se ha abordado específicamente, lo cual parece adjudicarse a las dificultades tanto en su aislamiento como en su caracterización.

El objetivo del presente artículo es exponer el surgimiento de algunas hipótesis, sobre la base de diferentes aspectos del metabolismo de los QM aún no dilucidados, especialmente en un contexto de RI, disbiosis o ambas, que les adjudicaría potencialidad proaterogénica a estas lipoproteínas.

MICROBIOTA INTESTINAL, RI Y DIETA

Hoy en día, se reconoce al intestino como un órgano sensible a la insulina que participa activamente regulando el proceso de síntesis y secreción de los QM en relación con sustratos, hormonas y otras sustancias, condicionando el número y las características de las partículas secretadas. El intestino humano está colonizado por microorganismos (bacterias, protozoos, hongos y virus) que conforman la microbiota intestinal (MI). A su vez, la MI está compuesta mayoritariamente por bacterias distribuidas en un conjunto de más de 1000 especies en individuos humanos sanos, a partir de las cuales se ha basado el estudio de la microbiota.⁶ La MI tiene la capacidad de modular la composición de los lípidos de la dieta, la digestión y la absorción, afectando no solo el metabolismo de los lípidos, sino también alterando potencialmente la formación de las lipoproteínas intestinales.⁷

En la actualidad, la MI es reconocida como un factor emergente de riesgo cardiometabólico, particularmente en enfermedades asociadas con la alteración de la MI (disbiosis), como la RI. En estudios llevados a cabo tanto en animales como en seres humanos se ha observado que la composición y la funcionalidad de la MI difiere entre individuos obesos y delgados o en personas con trastornos metabólicos.⁸ Se han propuesto varios mecanismos que contribuyen a explicar el vínculo entre la MI y la RI/obesidad, entre ellos, la inducción de un proceso inflamatorio subclínico crónico, característico de estos pacientes.⁹

Uno de los factores más importantes que afectan el estado de la microbiota es, indudablemente, la dieta. De hecho, en estudios recientes se ha demostrado que las dietas ricas en grasas o los patrones dietarios occidentales (rica en grasas y azúcares) se asocian con alteraciones en la composición y la diversidad de la MI, lo que podría contribuir en la evolución de un perfil metabólico aterogénico.^{10,11} Este tipo de dietas modula la composición de la MI al disminuir la prevalencia de bacterias específicas, protectoras de la barrera intestinal, y aumentando la prevalencia de patógenos oportunistas que pueden liberar antígenos libres, como los lipopolisacáridos (LPS).¹² Este desequilibrio se asocia, entre otras cosas, con mayor permeabilidad intestinal, que favorece la absorción de endotoxinas bacterianas y conduce a niveles más altos de LPS y factores proinflamatorios que inducen un cuadro de inflamación subclínica y, finalmente, la aparición de alteraciones metabólicas, como la RI. Además, hay que tener en cuenta que estos patrones inadecuados de nutrición, además de impactar en la MI, están directamente relacionados con la aparición de otras enfermedades crónicas que cursan con RI.¹³ Con base en estas observaciones surge el cuestionamiento de si la alteración en la MI, observada en la RI, es consecuencia de la propia RI o es producto del patrón dietario que se consume.

Si bien existe un vínculo intrincado entre MI-obesidad/RI-dieta, se postula que la disbiosis inducida por la dieta, en asociación con un estado de RI, podría impactar sobre la síntesis y la secreción intestinal de los QM generando partículas modificadas con mayor carácter aterogénico. Hasta el momento se desconocen las modificaciones de las lipoproteínas intestinales y su impacto en el

camino catabólico, en el contexto de la alteración de la MI, y, más aún, la capacidad aterogénica de sus productos remanentes.

LPS, PERMEABILIDAD INTESTINAL E INFLAMACIÓN

Los LPS, también denominados endotoxinas, son componentes inflamatorios de la membrana externa de las bacterias gramnegativas. Los LPS producen inflamación mediante la activación del receptor del LPS bacteriano, denominado TLR4, que se expresa en células inmunitarias, como los macrófagos, y en muchos otros tipos celulares, incluidos los hepatocitos y los adipocitos. Estas endotoxinas en el plasma se asocian principalmente con lipoproteínas y presentan mayor afinidad por los QM. Se sugiere que esta asociación promueve su catabolismo mientras reduce sus efectos proinflamatorios.¹⁴ Además, los enterocitos pueden internalizar LPS a través de una ruta transcelular que implica un mecanismo dependiente de TLR4, y este puede incorporarse a los QM.¹⁵ Después de la ingestión de alimentos ricos en grasas, las concentraciones plasmáticas de LPS aumentan aproximadamente un 50%, lo que indica que la absorción de LPS a nivel intestinal está directamente asociada con la absorción de grasas dietarias.¹⁶ Por lo tanto, los QM no solo transportan grasa posprandial, sino también cantidades de LPS intestinales absorbidos de manera concomitante. Este concepto conduce a plantear que el enriquecimiento en LPS de los QM contribuiría a la modificación de estas partículas, alterando su calidad como sustrato de la LPL e impactando en su catabolismo normal. En general, el impacto de los LPS en la aparición de inflamación sistémica y endotoxemia¹⁷ está bien establecido. Sin embargo, el papel de los LPS que forman parte de los QM aún se desconoce. El contenido de los LPS en los QM remanentes podría contribuir a su naturaleza proaterogénica, ya que las concentraciones elevadas de LPS circulantes se correlacionan bien con el aumento del riesgo de aterosclerosis.¹⁸ Se ha demostrado que la inyección de LPS acelera la formación de la placa aterosclerótica, tanto en ratones como en conejos,^{19,20} mientras que en ratones *knock-out*, apolipoproteína (Apo) E *-/-*, que además presentan una delección genética del receptor para LPS, TLR4, se observa una formación significativamente menor o reducida de la placa.²¹

Sin embargo, cabe resaltar que aún se desconoce si los LPS, solos o asociados con los QM remanentes, son responsables de estas condiciones. Los QM remanentes están relativamente enriquecidos en colesterol, pueden acumularse en el espacio subendotelial y, al igual que los remanentes de VLDL, que contienen ApoB100, alterarían la función endotelial.²² En estudios previos hemos comprobado, mediante bioensayos para evaluar función endotelial, que la alteración de las VLDL –como parte del conjunto de lipoproteínas ricas en TG– ejercían disfunción endotelial tanto como las lipoproteínas de baja densidad (LDL).²³ De estos resultados emerge la hipótesis de que los QM enriquecidos en LPS, resultantes de la alteración en la microbiota, también podrían tener un impacto sobre la función endotelial.

DESTINO DE LOS TG DIETARIOS EN LA DISBIOSIS: ¿QUILOMICRONES O DEPÓSITO ECTÓPICO INTESTINAL? PAPEL DE LA PROTEÍNA DE TRANSFERENCIA DE TG MICROSOMAL

La síntesis de los QM es un proceso complejo que involucra varios pasos.²⁴ La proteína de transferencia de TG microsomal (MTTP) cataliza el ensamblaje de TG, ésteres de colesterol y fosfolípidos a la ApoB-48, generando una partícula de QM primarios.²⁵ Esta partícula de QM puede almacenarse en la membrana apical del retículo endoplasmático antes de ser secretada como QM maduros. Por lo tanto, las alteraciones en la expresión o la actividad de MTTP podrían contribuir a la formación de partículas de QM modificadas, afectando su catabolismo normal, o podrían favorecer el depósito ectópico de TG en el intestino, impactando en la función de este órgano. Una menor expresión de la MTTP intestinal, ya sea por mutaciones genéticas o alteraciones experimentales específicas en modelos con animales, demuestran una reducción del 80% en la producción de QM, acompañada con distintos grados de esteatosis intestinal.^{26,27} Por el contrario, las situaciones de RI o la dieta favorecen la expresión o la actividad de esta proteína, aumentando la síntesis y la secreción de las lipoproteínas intestinales.²⁸ Sin embargo, existen escasos estudios acerca del comportamiento de la MTTP intestinal en situaciones de disbiosis y no se ha informado acerca de su relación con las características de los QM

sintetizados, más allá de su concentración. Tampoco se ha descrito si los depósitos de grasa intestinal, en un entorno de alteración de la MI, también tienen efecto sobre el contenido de los TG de las partículas de QM. Desde este punto de vista, se plantea la hipótesis de que los cambios en la MI inducidos por la dieta impactan en la síntesis de los QM, generando partículas modificadas con un efecto directo sobre su camino catabólico y la pared arterial.

OBSERVACIONES EXPERIMENTALES

Para un planteo inicial de las hipótesis planteadas, el uso de animales de laboratorio permite contar con modelos fisiopatológicos adecuados como la RI, la disbiosis o ambas, establecer diseños transversales, prospectivos y de intervención, además de disponer de la accesibilidad de órganos y tejidos. El modelo que presenta gran similitud con el del ser humano, en cuanto al metabolismo de los QM, es el hámster dorado sirio;²⁹ sin embargo, las ratas de laboratorio han servido como un buen modelo en la mayoría de los estudios sobre lipoproteínas, dada la practicidad en su manejo y mantenimiento. Además, presentan niveles de lipoproteínas ricas en TG, incluso mayores que los seres humanos, lo que facilita su aislamiento y estudio. En un estudio preliminar que implementó un modelo animal de ratas con disbiosis intestinal inducida por una dieta rica en grasas y sacarosa, hemos evaluado las características químicas de los QM, su asociación con la expresión de MTTP y con el eventual depósito de grasa intestinal. El grupo de animales que recibió la dieta prodisbiótica mostró un perfil lipídico-metabólico aterogénico, asociado a su vez con el grado de RI. Los niveles de LPS fueron mayores, lo que reflejó el aumento en la permeabilidad intestinal, característico de la enterodisbiosis. Las partículas de QM del grupo con disbiosis presentaron mayor contenido de TG que el usual, que se asoció en forma directa con los niveles de LPS, lo cual parece confirmar que la alteración de la microbiota modula la composición de los QM. Los QM sobreenriquecidos en TG pueden constituir un mejor sustrato para la LPL, liberando ácidos grasos y favoreciendo la formación de partículas remanentes de menor tamaño que podrían dirigirse hacia el subendotelio. Además, el grupo con disbiosis mostró un incremento en la expresión de MTTP y mayor contenido de grasa depositada en las células intestinales. La asociación

significativa demostrada entre esta proteína, los TG-QM y la grasa intracelular intestinal sugiere que, en este contexto metabólico de RI con disbiosis intestinal, la MTTP promueve la secreción de partículas de QM sobreenriquecidos en TG con un depósito concomitante de grasa en el intestino.

CONCLUSIONES

Sobre la base de lo mencionado, emergen varias hipótesis a confirmar con respecto al posible impacto de los QM en diferentes estadios de degradación sobre la pared vascular: en primer lugar, las alteraciones en la composición química de los QM y de sus productos remanentes pueden influir en la afinidad con la LPL y en su potencialidad lesiva y prooxidativa sobre el escenario de la pared arterial; en segundo lugar, los estados de RI se asocian con enterodisbiosis e impactan en las características y la producción/secreción de los QM; en tercer lugar, las variaciones en la síntesis o la actividad de la MTTP, vinculada con la RI y la enterodisbiosis, podrían asociarse con el depósito ectópico de grasa en el tejido intestinal e inducir la formación de lipoproteínas modificadas; por último, los QM que se sintetizan en un ámbito de alteración de la microbiota se enriquecen con las endotoxinas, como los LPS, lo cual parece incrementar las acciones proinflamatorias y la alteración de la función endotelial. Deben realizarse nuevas investigaciones para aclarar estos puntos de gran interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ginsberg H, Packard C, Chapman M, Borén J, Aguilar-Salinas C, Averna M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 42(47):4791-4806, 2021.
2. Schwartz EA, Reaven PD. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins, vascular inflammation, and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 1821(5):858-866, 2012.
3. Masuda D, Yamashita S. Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins. *J*

Atheroscler Thromb 24(2):95-109, Feb 2017.

4. Olano C, Lucero D, Gorzalczy S, Morales C, Burszty M, Friedman S, et al. Endothelial dysfunction in insulin-resistance: effect of supplementation with oleic acid from high oleic sunflower oil. *Medicina* 76(1):120, 2016.

5. Lucero D, López GI, Gorzalczy S, Duarte M, González Ballerga E, Sordá J, Schreier L, Zago V. Alterations in triglyceride rich lipoproteins are related to endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Clin Biochem* 49(12):932-935, Aug 2016.

6. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek* 113(12):2019-2040, Dec 2020.

7. Yu Y, Raka F, Adeli K. The role of the gut microbiota in lipid and lipoprotein metabolism. *J Clin Med* 8(12):2227, Dec 2019.

8. Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in obesity and obesity-associated metabolic disorders: current evidence and perspectives. *Curr Obes Rep* 8(3):317-332, Sep 2019.

9. Lee CJ, Sears CL, Maruthur N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci* 1461(1):37-52, Feb 2020.

10. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso L, Scalfaferrì F, Pulcini G, et al. Food components and dietary habits: keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients* 11(10):2393, Oct 2019.

11. Rosas-Villegas A, Sánchez-Tapia M, Avila-Nava A, Ramírez V, Tovar AR, Torres N. Differential effect of sucrose and fructose in combination with a high fat diet on intestinal microbiota and kidney oxidative stress. *Nutrients* 9(4):393, Apr 2017.

12. Fuke N, Nagata N, Suganuma H, Ota T. Regulation of gut microbiota and metabolic endotoxemia with dietary factors. *Nutrients* 11(10):2277, Sep 2019.

13. Adeva Andany MM, González Lucán M, Fernández Fernández C, Carneiro Freire N, Seco Filgueira M, Pedre Piñeiro AM. Effect of diet

composition on insulin sensitivity in humans. *Clin Nutr ESPEN* 33:29-38, Oct 2019.

14. Vors C, Pineau G, Draï J, Meugnier E, Pesenti S, Laville M, et al. Postprandial endotoxemia linked with chylomicrons and lipopolysaccharides handling in obese versus lean men: a lipid dose-effect trial. *J Clin Endocrinol Metab* 100:3427-3435, 2015.

15. Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, Muller M. Gut Microbiota in hypertension and atherosclerosis: a review. *Nutrients* 12(10):2982, Sep 2020.

16. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, de Villiers W, Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res* 50:90-97, 2009.

17. Stoll LL, Denning GM, Weintraub NL. Potential role of endotoxin as a proinflammatory mediator of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:2227-2236, 2004.

18. Ostos MA, Recalde D, Zakin MM, Scott Algara D. Implication of natural killer T cells in atherosclerosis development during a LPS-induced chronic inflammation. *FEBS Lett* 519:23-29, 2002.

19. Lehr HA, Sagban T, Ihling C, Zähringer U, Ungerer K, Blumrich M, et al. Immunopathogenesis of atherosclerosis: endotoxin accelerates atherosclerosis in rabbits on hypercholesterolemic diet. *Circulation* 104:914-920, 2001.

20. Doddapattar P, Gandhi C, Prakash P, Dhanesha N, Grumbach I, Dailey M, et al. Fibronectin splicing variants containing extra domain a promote atherosclerosis in mice through Toll-like receptor 4. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35:2391-2400, 2015.

21. Michelsen KS, Wong M, Shah P, Zhang W, Yano J, Doherty T, et al. Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:10679-10684, 2004.

22. Proctor SD, Mamo JC. Intimal retention of cholesterol derived from apolipoprotein B100- and apolipoprotein B48-containing lipoproteins in carotid arteries of Watanabe heritable

hyperlipidemic rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23(9):1595-1600, 2003.

23. Zago V, Gorzalczany S, Lucero D, Taira C, Schreier L. Role of HDL in neutralizing the VLDL effect on endothelial dysfunction. *Microvasc Res* 89:153-158, Sep 2013.

24. Ko C-W, Qu J, Black DD, Tso P. Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 17(3):169-183, Mar 2020.

25. Iqbal J, Jahangir Z, Al-Qarni AA. Microsomal triglyceride transfer protein: from lipid metabolism to metabolic diseases. *Adv Exp Med Biol* 1276:37-52, 2020.

26. Shoulders CC, Brett DJ, Bayliss JD, Narcisi TM, Jarmuz A, Grantham TT, et al.

Abetalipoproteinemia is caused by defects of the gene encoding the 97 kDa subunit of a microsomal triglyceride transfer protein. *Hum Mol Genet* 2:2109-2116, 1993.

27. Xie Y, Newberry EP, Young SG, Robine S, Hamilton RL, Wong JS, et al. Compensatory increase in hepatic lipogenesis in mice with conditional intestine-specific Mttp deficiency. *J Biol Chem* 281(7):4075-4086, Feb 2006.

28. Hussain MM, Nijstad N, Franceschini L. Regulation of microsomal triglyceride transfer protein. *Clin Lipidol* 6:293-303, 2011.

29. Navarro MA, Arbonés JM, Acín S, Carnicer R, Sarría AJ, Surra JC, et al. Experimental animals used as models in arteriosclerosis research. *Clin Invest Arterioscl* 17(2):82-93, 2005.

Nuevos fármacos para la hipercolesterolemia: evinacumab

New drugs for hypercholesterolemia: evinacumab

Dr. Gerardo D. Elikir¹

¹ Médico, Centros médicos ambulatorios, Swiss Medical Medicina Privada. Docente, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral; profesor, Instituto Universitario René Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Miembro de la Sociedad Argentina de Lípidos, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Sociedad Argentina de Cardiología, European Atherosclerosis Society, Asociación Red Iberoamericana de Hipercolesterolemia Familiar.

Resumen

Los fármacos actualmente disponibles para reducir el colesterol actúan indirectamente sobre el receptor hepático para las lipoproteínas de baja densidad (LDL), por lo cual, en los pacientes más gravemente afectados, los tratamientos resultan insuficientes para alcanzar niveles adecuados de colesterol. El evinacumab es un anticuerpo monoclonal contra ANGPTL3, para administración intravenosa o subcutánea, disponible desde 2021 en los EE. UU. y Europa para la reducción del colesterol asociado con LDL (LDLc) en pacientes mayores de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigota, una forma grave de hipercolesterolemia. En un estudio en fase III realizado en esta población, el evinacumab en dosis de 15 mg/kg, administrado en infusión por vía intravenosa una vez al mes, redujo 49% el LDLc en comparación con placebo, y fue bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes fueron resfrió, síndrome gripal, náuseas y reacción en el sitio de inyección, entre otros. El mecanismo mediante el cual el evinacumab reduce el LDLc no está completamente dilucidado. Los estudios previos que evaluaron la captación de las LDL mostraron que el evinacumab no modifica la actividad del receptor de LDL y es eficaz, aun en pacientes con actividad nula del receptor, lo que sienta las bases para su uso en individuos con hipercolesterolemia familiar. Esto es importante porque la eficacia de otros tratamientos, como las estatinas, el ezetimibe y los inhibidores de PCSK9, es limitada en estos casos.

PALABRAS CLAVE: ANGPTL3, enfermedad coronaria, hipercolesterolemia, lipoproteinlipasa, triglicéridos

Abstract

Drugs currently available to reduce cholesterol act indirectly on the hepatic receptor for LDL, thereby currently available treatments are insufficient to achieve adequate cholesterol levels in the most severe patients. Evinacumab, a monoclonal antibody against ANGPTL3 for intravenous or subcutaneous administration, is available since 2021 in the US and Europe for reduction of LDL-cholesterol (LDLc) in patients from 12-year-old with homozygous familial hypercholesterolemia, a severe form of hypercholesterolemia. In a phase III study conducted in this population, evinacumab 15 mg/kg administered as an intravenous infusion once a month reduced LDLc by 49% compared to placebo and was well tolerated. The most common adverse effects were cold, flu syndrome, nausea and reaction at the injection site, among others. How evinacumab lowers LDLc is not fully understood. Previous studies evaluating LDL uptake showed evinacumab does not modify LDL receptor activity and is effective even in people with null receptor activity, supporting its use in patients with familial hypercholesterolemia, since low effectiveness of available treatments, such as statins, ezetimibe, and PCSK9 inhibitors.

KEYWORDS: ANGPTL3, coronary artery disease, hypercholesterolemia, lipoprotein lipase, triglycerides

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (CV) es la causa principal de muerte en la Argentina.¹ En general, el riesgo CV deriva de múltiples factores de riesgo que interactúan entre sí. Entre ellos, las dislipidemias desempeñan un papel preponderante

y, por sí mismas, son responsables de la mitad de los infartos de miocardio.² En nuestro país, cerca del 40% de los adultos presenta algún tipo de dislipidemia y la tendencia está en alza.³ En estos pacientes es frecuente encontrar variantes en algunos de los múltiples genes que regulan el metabolismo lipídico.^{4,5} Si bien cada una de estas

variantes tienen un efecto menor por sí misma, su amplia distribución da cuenta de la frecuencia con que las dislipidemias se presentan en la población. Si bien las variantes están presentes al momento de nacer, la aparición de las dislipidemias se produce más o menos tardíamente en la vida de acuerdo con la presencia concomitante de otros factores condicionantes: obesidad, consumo de alcohol, dieta con exceso de carbohidratos o de grasas saturadas, menopausia, embarazo, hipotiroidismo, enfermedad renal, entre otros.^{6,7} Así, la expresión clínica de las variantes genéticas difiere según el contexto ambiental que influye sobre el individuo. Además, existen condiciones genéticas que determinan la elevación de un único factor en forma extrema desde el momento del nacimiento.⁸ Estas personas presentarán a temprana edad las consecuencias de las dislipidemias, en especial enfermedad aterosclerótica y sus manifestaciones clínicas, como infarto agudo de miocardio (IAM), enfermedad cerebrovascular o enfermedad vascular periférica, además de riesgo de pancreatitis asociado con las hipertrigliceridemias graves.

La enfermedad genética más frecuentemente relacionada con el IAM es la hipercolesterolemia familiar (HF),⁹ una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por la elevación de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), xantomas tendinosos y depósitos de colesterol que llevan a mayor riesgo de enfermedad CV aterosclerótica prematura.¹⁰ En portadores de una variante en alguno de los genes responsables de la HF se observa aumento del riesgo CV debido a la exposición prolongada a niveles elevados de colesterol. El defecto genético responsable de la enfermedad afecta más frecuentemente al receptor de las LDL (RLDL).¹¹ La forma más extrema de la enfermedad se produce cuando ambos alelos del gen están afectados y el primer síntoma de la enfermedad puede ser el IAM o la muerte súbita.¹² Lamentablemente, esta enfermedad sigue diagnosticándose tardíamente en la mayoría de los países y representa una carga para la sociedad.¹³

En la actualidad, el tratamiento de esta enfermedad se basa en fármacos que reducen el colesterol. Irónicamente, las estatinas, el ezetimibe y los

inhibidores de PCSK9 utilizan un mecanismo que involucra al RLDL, por lo cual, en los pacientes más gravemente afectados, estos tratamientos resultan insuficientes para alcanzar los niveles adecuados de LDLc. Por esta razón, existe una necesidad de identificar otros sitios de intervención para diseñar nuevas estrategias terapéuticas preventivas.

Este artículo provee una revisión de las características farmacológicas y datos sobre la eficacia clínica y la seguridad del evinacumab, un anticuerpo contra la proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3), recientemente aprobado para el tratamiento de pacientes con HF homocigota.

Lípidos y lipoproteínas

Los triglicéridos (TG) y el colesterol son los principales lípidos circulantes utilizados por el organismo en el almacenamiento y la producción de energía. Para permitir su circulación en un medio acuoso, como la sangre, los lípidos son emulsionados por proteínas, formando lipoproteínas. Los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son las dos principales clases de lipoproteínas ricas en TG. Los primeros se forman en el intestino durante el período posprandial y las segundas son sintetizadas por el hígado en el período de ayuno.¹⁴ Principalmente, estas lipoproteínas contienen TG y, en menor medida, colesterol y fosfolípidos. También poseen proteínas de diferentes clases y funciones denominadas apolipoproteínas (Apo). Ya en la circulación, los TG se hidrolizan rápidamente a lo largo de la superficie capilar por acción de tres diferentes enzimas (lipasas), dando origen a partículas remanentes y a las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

LIPASAS

La familia de las triglicérido-lipasas está integrada por la lipasa lipoproteica, la lipasa hepática y la lipasa endotelial (LLP, LH y LE, respectivamente). La actividad de las lipasas está regulada por diferentes proteínas y hormonas, como ApoC2, ApoC3, ApoA-V e insulina. La LLP es la lipasa principal que hidroliza los TG de las lipoproteínas circulantes, generando ácidos grasos libres.¹⁵ Los músculos los utilizan como forma principal de

Tabla 1. Efecto específico del tejido de las diferentes ANGPTL según el estado nutricional.

	Tejido adiposo	Tejido muscular	Acción	Efecto
Ayuno	Induce ANGPTL4	Inhibe ANGPTL8	Se reduce la actividad de LPL en el tejido adiposo y se incrementa en el tejido muscular	Los triglicéridos quedan disponibles para su utilización por los tejidos oxidativos
Alimentación	Inhibe ANGPTL4	Induce ANGPTL8 / ANGPTL3	Se libera la LPL en el tejido adiposo y se suprime en el tejido muscular	Los triglicéridos circulantes se dirigen hacia el tejido adiposo blanco para su almacenamiento

LPL, lipoproteinlipasa.

energía y el tejido adiposo los almacena, luego de reconvertirlos en TG. La LLP se expresa abundantemente en el corazón, los músculos esqueléticos y el tejido adiposo. Para actuar, la LLP debe localizarse en la superficie luminal de los capilares. Requiere del factor de maduración de la lipasa 1 para su maduración y secreción por los miocitos y adipocitos, y de la proteína 1 de unión a las lipoproteínas de alta densidad (GPIHBP1) para su transporte a través de la célula endotelial y el posterior anclaje al endotelio capilar.

La regulación de la LLP varía según el estado nutricional (ayuno o período posabsortivo) y está determinada por la inhibición específica del tejido que ejercen tres citoquinas hepáticas: ANGPTL3, ANGPTL4 y ANGPTL8.¹⁶ Así, luego de una comida, la LLP se activa en el tejido adiposo y se suprime en el tejido muscular para favorecer el almacenamiento de los TG; lo opuesto sucede durante el ayuno.

La LH es una enzima residente en el hígado, que activa la hidrólisis de los TG de las VLDL y la conversión de VLDL en LDL y actúa en el metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

La LE tiene actividad tanto de triglicérido-lipasa como de fosfolipasa; en forma preferencial, remodela las HDL y promueve su remoción. Es importante señalar, a los fines terapéuticos, que la LE también interviene en una vía de procesamiento de VLDL que no es esencial en presencia de actividad normal del RLDL, pero que se vuelve crítica en individuos con HF para la depuración de las LDL en forma independiente de su receptor.¹⁷

MODELO DE ANGPTL3-4-8

Los TG son dirigidos al tejido adiposo blanco para el almacenamiento después de la ingesta y, en ayuno, a los músculos cardíaco y esquelético para ser oxidados y así generar energía. Este tráfico de TG está determinado por la actividad de la LLP. Después de la ingesta, aumenta la actividad de la LLP en el tejido adiposo blanco y declina en el tejido muscular. El mecanismo para adaptar fisiológicamente su actividad al estado nutricional en cada tejido depende de las proteínas de la familia ANGPTL (Tabla 1).

ANGPTL3 es un miembro de la familia de las proteínas similares a la angiopoyetina que se expresa principalmente en el hígado y es importante en la regulación del metabolismo de los lípidos (Figura 1). Es una proteína circulante de 460 aminoácidos secretada por el hígado, que inhibe la actividad de la LLP en los tejidos oxidativos: corazón, músculo y tejido adiposo marrón (grasa parda). Por sí sola, es un inhibidor débil de la LLP y necesita ser activada y formar un complejo codependiente con ANGPTL8 para alcanzar la inhibición completa. Los estudios muestran que ANGPTL3 también inhibe a la LE y, por esta vía, controla las concentraciones del colesterol asociado con HDL (HDLc).¹⁸

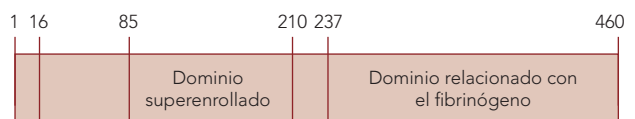


Figura 1. Organización de la proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3), de 460 aminoácidos. Las secciones funcionales de la proteína están demarcadas con líneas y muestran el número de aminoácidos de cada sección.

ANGPTL4 también inhibe a la LLP, pero parece actuar específicamente en el tejido adiposo. Es inducida por la alimentación en el hígado y en el tejido adiposo blanco y por la exposición al frío, en la grasa parda, pero se inhibe durante el ayuno.¹⁹

ANGPTL8 se une y activa ANGPTL3 de manera endocrina para inhibir a la LLP en el músculo cardíaco y esquelético. La pérdida de la función de esta proteína deja libre a la LLP, impactando en los niveles lipídicos. Los niveles circulantes de ANGPTL8 disminuyen luego del ayuno nocturno y se incrementan después de la ingesta. Adicionalmente, ANGPTL8 es inducida por las hormonas tiroideas y sus niveles circulantes se asocian con la presencia de diabetes mellitus, obesidad y resistencia a la insulina.¹⁶

EFFECTOS DE LA PÉRDIDA DE FUNCIÓN DE ANGPT3

La ausencia completa de la proteína se acompaña de un incremento en la actividad de las tres lipasas extracelulares y se expresa como hipolipidemia familiar combinada, caracterizada por la reducción de los niveles de colesterol, TG y HDLc.⁸ El incremento de la actividad de la LLP y la LE podrían explicar la disminución de los niveles de TG y HDLc. Si bien el mecanismo por el cual ANGPTL3 regula los niveles de LDLc no está completamente dilucidado, este efecto es independiente de la actividad del RLDL.¹⁷ Además, los individuos con déficit completo de ANGPTL3 podrían tener un uso más eficiente de la glucosa y menor contenido hepático de grasa, debido a que disminuye la disponibilidad de ácidos grasos libres y la incidencia de enfermedad coronaria es menor.²⁰

El fenotipo lipídico del déficit de ANGPTL3 varía con la gravedad del defecto. En los individuos heterocigotas con actividad residual de ANGPTL3, los niveles de TG y de LDLc resultan intermedios entre los portadores de 2 alelos defectuosos y aquellos sin mutación. Por el contrario, los niveles de HDLc se segregan como un rasgo recesivo y solo están reducidos en las personas con ambos alelos mutados.²¹

Para conocer el efecto de estas variantes sobre el riesgo CV se llevaron a cabo estudios genéticos

en seres humanos. En el estudio DiscovEHR se obtuvieron los datos de 58 335 participantes en quienes se secuenciaron los exones de ANGPTL3.²² Los individuos con pérdida de la función heterocigota de ANGPTL3 tuvieron niveles menores de TG, HDLc y LDLc, en comparación con los participantes sin esas variantes. Se encontraron variantes de ANGPTL3 con pérdida de la función en el 0.33% de los casos con enfermedad coronaria y en el 0.45% de los controles (*odds ratio* ajustado: 0.59; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.41-0.85; $p = 0.004$). Esto significa que las variantes de ANGPTL3 con pérdida de la función se asociaron con una reducción del 41% en el riesgo CV, haciendo de esta proteína un objetivo terapéutico potencial para el tratamiento de las dislipidemias.

INHIBICIÓN FARMACOLÓGICA DE ANGPTL3: EVINACUMAB

La inhibición farmacológica de ANGPTL3 reduce todas las lipoproteínas circulantes, tanto en ratones, como en monos y en seres humanos^{22,23} y, de esta manera, reproduce el mismo fenotipo lipídico que se observa en los individuos con hipolipidemia familiar combinada.

Mecanismo de acción

El evinacumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une y bloquea la ANGPTL3. La inhibición farmacológica de ANGPTL3 por el evinacumab libera la actividad de la LLP, que se expresa como la reducción en los niveles de TG, y desreprime la actividad fosfolipasa de la LE, responsable de la reducción observada en el HDLc.¹⁷ También, disminuye el LDLc mediante una vía independiente de la actividad del RLDL.²³

Farmacocinética

Luego de la administración de evinacumab por vía intravenosa, el fármaco se distribuye principalmente en el sistema vascular. Se degrada en péptidos pequeños de la misma manera que la inmunoglobulina (Ig) G endógena. La semivida de eliminación es una de las funciones de las concentraciones de evinacumab, aunque no es constante; debe pasar una mediana de tiempo de

19 semanas luego de la última dosis antes de que el evinacumab no pueda detectarse en sangre.

Poblaciones especiales

Los factores siguientes no ejercen un efecto de importancia clínica sobre la farmacocinética del evinacumab: edad (12 a 75 años), sexo, peso corporal (de 42 a 152 kg) y aféresis. No se prevé que el evinacumab cause eliminación hepática o renal significativa, por lo cual parece innecesario ajustar la dosis en pacientes con enfermedad renal o hepática.

Seguridad

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con evinacumab y por al menos 5 meses después de la última dosis recibida. Asimismo, debe considerarse la obtención de una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

El evinacumab puede causar daño fetal cuando se administra en embarazadas. Es sabido que los anticuerpos IgG humanos atraviesan la barrera placentaria y, por lo tanto, el evinacumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda su uso durante el embarazo, a menos que el beneficio previsto para la paciente supere el riesgo potencial para el feto.

No hay datos sobre la excreción del evinacumab en leche materna, los efectos sobre el lactante o la producción de leche. Es sabido que las IgG humanas se excretan en la leche materna, por lo que no se puede excluir un riesgo para el lactante durante este breve período. Por lo tanto, se deben equilibrar las necesidades terapéuticas de la madre con los potenciales efectos adversos sobre el lactante.

No hay datos de fertilidad relativos al uso de evinacumab en seres humanos. Los estudios realizados en animales no indican efectos dañinos sobre la fertilidad masculina o femenina.

El evinacumab está contraindicado en pacientes con antecedente de hipersensibilidad al fármaco o a los excipientes, dado que han producido efectos graves, incluida anafilaxia.

El evinacumab puede causar efectos adversos graves, como reacciones alérgicas y anafilaxia en el 0.9% de los casos. Las reacciones adversas que se presentan con mayor frecuencia se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones adversas.

Graves	Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), incluida anafilaxia	0.9%
	Nasofaringitis	14%-16%
Frecuentes	Síndrome gripal	7%
	Mareos	6%
	Rinorrea	5%
	Dolor de espalda y extremidades	5%
	Náuseas	5%

Finalmente, en los estudios realizados con anterioridad al registro de la droga se observaron elevaciones transitorias de las aminotransferasas en una proporción pequeña de pacientes tratados, que permanecieron asintomáticos y no requirieron modificación o suspensión de la dosis. Además, no hubo informes de lesión hepática atribuidos a la terapia. No se reconoce un mecanismo potencial de daño hepático y es poco probable que lo provoque, dado que los anticuerpos son proteínas que se metabolizan en el espacio intracelular dando lugar a pequeños péptidos y aminoácidos.²⁵

Eficacia terapéutica

En voluntarios sanos, el evinacumab redujo el LDLc hasta un 23% y los TG, hasta un 76%.²² En un estudio en fase II que incluyó a 272 individuos con hipercolesterolemia refractaria (n = 116 con HF homocigota), el evinacumab redujo el LDLc en forma significativa en todos los subgrupos luego de 16 semanas de tratamiento, en comparación con placebo.²⁶ En estos individuos, la reducción del LDLc alcanzada con evinacumab fue del 56.0% (450 mg semanales administrados por vía subcutánea [SC]), 52.9% (300 mg semanales por vía SC), 38.5% (300 mg quincenales por vía SC), 50.5% (15 mg/kg

mensuales por vía intravenosa) y 24.2% (5 mg/kg mensuales por vía intravenosa).

En individuos con HF se observa una amplia variabilidad en la reducción del LDLc obtenida con evinacumab, del 25% a 90%, debida a la heterogeneidad de los defectos genéticos subyacentes en esta población.²⁷

El evinacumab se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, controlado y a doble ciego que incorporó a 65 pacientes con HF homocigota (estudio LEIPSE HoFH).²⁸ El ensayo incluyó un período de tratamiento a doble ciego y uno sin enmascaramiento, ambos de 24 semanas. En el primer período fueron aleatorizados 43 pacientes para recibir evinacumab por vía intravenosa en dosis de 15 mg/kg cada 4 semanas y 22 sujetos recibieron placebo. Los pacientes tenían antecedentes de otros tratamientos hipolipemiantes (estatinas, ezetimibe, inhibidores de PCSK9, lomitapida y aféresis de lipoproteínas). El diagnóstico de HF homocigota se estableció mediante pruebas genéticas o por criterio clínico (colesterol total no tratado > 500 mg/dl junto con la presencia de xantomas antes de los 10 años o colesterol total > 250 mg/dl en ambos progenitores).

Se incluyó a los pacientes en el ensayo independientemente del estado de la mutación. Se definió que los pacientes tenían variantes nula/nula o negativa/negativa si las variaciones producían poca o ninguna función residual del RLDL; las variantes nula/nula se definieron por tener < 15% de la función del RLDL según los ensayos *in vitro*, en tanto que las variantes negativa/negativa se definieron por tener codones de terminación prematura, variaciones en el sitio de unión, cambios de marco, inserción/deleciones o variaciones en el número de copias. En este ensayo, el 32.3% (21 de 65) de los pacientes tenía variantes nula/nula y el 18.5 % (12 de 65), variantes negativa/negativa.

La media del LDLc al inicio fue de 255 mg/dl (variantes nula/nula: 311 mg/dl; variante negativa/negativa: 289 mg/dl). La media de edad al inicio del ensayo fue de 42 años (intervalo: 12 a 75 años); el 12.3% de los pacientes tenía 65 años o más. El criterio principal de eficacia fue el cambio porcentual en el LDLc desde el inicio hasta la semana 24. En la

semana 24, la diferencia media en el nivel de LDLc entre los grupos que recibieron evinacumab y placebo fue de -49.0% (IC 95%: -65.0% a -33.1%; $p < 0.0001$). Se observaron efectos adversos en el 66% de los pacientes que recibieron evinacumab y en el 81% de los pacientes asignados a placebo, aunque no debió discontinuarse el estudio y no se registraron muertes.

El evinacumab también es eficaz cuando se administra por vía SC. En pacientes con hipercolesterolemia refractaria, es decir, aquellos que no alcanzan las metas de LDLc a pesar de recibir hipolipemiantes en las dosis máximas toleradas, se puede lograr una reducción de hasta el 50% del LDLc con dosis de 300 mg a 450 mg de evinacumab por semana. Dado que la reducción alcanzada del LDLc con evinacumab está mediada por la unión a ANGPTL3, una vez que el objetivo está saturado, las dosis mayores de evinacumab no dan como resultado una mayor reducción del LDLc.

Aprobación, indicaciones y uso

El evinacumab es el primer inhibidor de ANGPTL3 disponible y ha sido recientemente aprobado en los EE. UU. (febrero de 2021) y Europa (junio de 2021) para reducir el colesterol en personas con HF homocigota, a partir de los 12 años.^{29,30}

La dosis recomendada es de 15 mg/kg administrados por perfusión intravenosa durante 60 minutos, una vez al mes (cada 4 semanas). Antes de iniciar el tratamiento con evinacumab, el paciente debe recibir un tratamiento óptimo para reducir el LDLc. Se puede administrar en forma independiente de la aféresis de lipoproteínas.

DISCUSIÓN

En pacientes con HF homocigota, las terapias actualmente disponibles no consiguen una reducción del LDLc a los niveles recomendados por las guías terapéuticas.³¹ En estos pacientes, el uso de estatinas, ezetimibe e inhibidores de PCSK9 resulta insuficiente, fundamentalmente porque su mecanismo de acción depende de la expresión de RLDL, función que está profundamente afectada en esta enfermedad grave, y porque otros tratamientos

disponibles pueden resultar costosos, complejos de implementar y no son bien tolerados.

El evinacumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a inhibir ANGPTL3, es altamente eficaz para reducir los niveles de LDLc, aun en pacientes portadores de mutaciones nulas del RLDL. La LE es necesaria para la reducción del LDLc obtenida con evinacumab.¹⁷ De hecho, la eliminación tanto de la LE como del RLDL en modelos de ratones doble *knock-out* hacen ineficaz al evinacumab para reducir el LDLc. Los datos sugieren que la inhibición de ANGPTL3 promueve la hidrólisis de los fosfolípidos de las VLDL mediada por la LE y el catabolismo de las lipoproteínas con Apo B. Sin embargo, todavía no está completamente definido si la reducción del LDLc que se obtiene con evinacumab, vía desrepresión de la LE, se debe a una mayor captación de remanentes de VLDL, a remover un precursor de las LDL o a promover directamente la remoción de las LDL.

Otras estrategias de inhibición farmacológica de ANGPTL3

Los oligonucleótidos antisentido (OAS) son una estrategia terapéutica novedosa para modificar la actividad de proteínas específicas mediante la interferencia con su correspondiente ARN mensajero. El vupanorsen es un OAS conjugado con N-acetil galactosamina (GalNAc), que inhibe la síntesis de la proteína ANGPTL3. Este fármaco se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, en 105 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia moderada y esteatosis hepática. La inhibición de ANGPTL3 obtenida con vupanorsen redujo la síntesis de lipoproteínas aterogénicas, ricas en ApoB, y se observó una reducción promedio de los TG, entre 36% y 47%. Los efectos adversos observados fueron leves en la mayoría de los casos, principalmente relacionados con el sitio de inyección.³²

LIMITACIONES

Al momento de la aprobación del evinacumab por las autoridades regulatorias, los investigadores no habían podido proveer más datos sobre la eficacia y la seguridad en situaciones normales de uso, dada la condición extremadamente infrecuente

de la enfermedad. Por este motivo, la autorización para la comercialización otorgada por la *European Medicines Agency* reside bajo circunstancias excepcionales.²⁹ Debido a que la aprobación de uso se basó en datos limitados, el fármaco está sometido a monitoreo adicional anual, más intensivamente que otros. Solo por mencionar un aspecto, la eficacia y la seguridad del evinacumab no se han establecido en pacientes con otras causas de hipercolesterolemia, incluidos aquellos con HF heterocigota. Además, todavía no hay estudios con criterios clínicos de valoración que evalúen la utilidad de la inhibición farmacológica de ANGPTL3.

Aunque el horizonte es promisorio, todavía no sabemos si los efectos beneficiosos que se observan en portadores de una variante de ANGPTL3 con pérdida de función, presente desde el comienzo de la vida, se reproducirán por la inhibición de esta proteína que se realiza mediante una intervención farmacológica. Si bien podría convertirse en un nuevo estándar de tratamiento de los pacientes con HF homocigota, la necesidad de infusiones intravenosas junto a su elevado costo cuestionan el verdadero lugar que estos fármacos ocupan en el arsenal terapéutico disponible en la actualidad.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS

Los cambios beneficiosos en los parámetros lipídicos que se obtienen con la inhibición de ANGPTL3, junto con la reducción en la aterosclerosis que se observa en modelos animales y en estudios epidemiológicos de genética humana, hacen de ANGPTL3 un objetivo terapéutico nuevo para prevenir la enfermedad CV.^{33,34} El evinacumab, el primer inhibidor de ANGPTL3 aprobado en otros países, podría resultar más eficaz y mejor tolerado que otros tratamientos actualmente disponibles.^{35,36} Es de esperarse que con la caída sustancial del LDLc, que se obtiene con este agente, debería lograrse una reducción del riesgo CV, a pesar de la disminución concomitante del HDLc. Con la disponibilidad de tratamientos normolipemiantes más eficaces y seguros, están cambiando tres conceptos en la prevención CV: empezar temprano el tratamiento, utilizar terapias combinadas y neutralizar completamente la hipercolesterolemia.

La combinación de normolipemiantes permitirá lograr niveles normales de LDLc en una proporción significativa de pacientes con HF homocigota y alcanzar las metas en casi todos los casos. De esta manera, se puede anticipar un horizonte donde la hipercolesterolemia resulte erradicada como factor de riesgo CV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística y Censos (Indec). Defunciones, tasa de mortalidad general por 100.000 habitantes y distribución porcentual, según principales causas de muerte y sexo. Total del país. Años 2013-2018 [Internet]. Disponible en: <https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Tema-4-32-94>.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Interheart Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364(9438):937-952, 2004.
3. Instituto Nacional de Estadística y Censos (Indec). 4a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Indec; 2019.
4. Moulin P, Dufour R, Averna M, 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.
5. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 381:1293-1301, 2013.
6. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 41:99-109, 2020.
7. Elikir GD, García AB, Grosso CP, Inserra F, Lavenia GMM, López González E, et al. Factores de riesgo cardiovascular en diabetes mellitus y enfermedad renal crónica. En: Elbert A. *Diabetes mellitus y riñón: enfoque transdisciplinario*. Buenos Aires: Journal; 2022. cap. 4.
8. Hegele RA, Boren J, Ginsberg HN. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:50-67, 2020.
9. Singh A, Gupta A, Collins BL, Qamar A, Monda KL, Biery D, et al. Familial hypercholesterolemia among young adults with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 73:2439-2450, 2019.
10. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease, 1: evidence from genetic, epidemiologic and clinical trials: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 38:2459-2472, 2017.
11. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C, et al. Low density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet* 76:387-401, 2012.
12. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 35:2146-2157, 2014.
13. Wilemon KA, Patel J, Aguilar-Salinas C, Ahmed CD, Alkhnifsawi M, Almahmeed W, et al. Reducing the clinical and public health burden of familial hypercholesterolemia: a global call to action. *JAMA Cardiol* 5(2):217-229, 2020.
14. Hussain MM. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Curr Opin Lipidol* 25(3):200-206, 2014.
15. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta* 1841(7):919-933, 2014.

16. Zhang R. The ANGPTL3-4-8 model, a molecular mechanism for triglyceride trafficking. *Open Biol* 6:150272-150282, 2016.
17. Adam RC, Mintah IJ, Alexa-Braun CA, Shihanian LM, Lee JS, Banerjee P, et al. Angiopoietin-like protein 3 governs LDL-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance. *J Lipid Res* 61(9):1271-1286, 2020.
18. Shimamura M, Matsuda M, Yasumo H, Okazaki M, Fujimoto K, Kono K, et al. Angiopoietin-like protein3 regulates plasma HDL cholesterol through suppression of endothelial lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:366-372, 2007.
19. Kersten S. Role and mechanism of action of angiopoietin-like protein ANGPTL4 in plasma lipid metabolism. *J Lipid Res.* 62:00150, 2021.
20. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis C, Sperry, AE, et al. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *Am Coll Cardiol* 69(16):2054-2063, 2017.
21. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med* 363:2220-2227, 2010.
22. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 377(3):211-221, 2017.
23. Gusarova V, Alexa CA, Wang Y, Rafique A, Kim JH, Buckler D, et al. ANGPTL3 blockade with a human monoclonal antibody reduces plasma lipids in dyslipidemic mice and monkeys. *J Lipid Res* 56:1308-1317, 2015.
24. Banerjee P, Chan KC, Tarabocchia M, Benito-Vicente A, Alves AC, Uribe KB, et al. Functional analysis of RLDL (low-density lipoprotein receptor) variants in patient lymphocytes to assess the effect of evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia patients with a spectrum of RLDL activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 39:2248-2260, 2019.
25. Evinacumab. En: *LiverTox: clinical and research information on drug- induced liver injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
26. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 383:2307-2319, 2020.
27. Gaudet D, Gipe DA, Porody R, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 377:296-297, 2017.
28. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. for the LEIPSE HoFH Investigators. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 383(8):711-721, 2020.
29. Evkeeza (evinacumab) [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evkeeza>.
30. FDA approves add-on therapy for patients with genetic form of severely high cholesterol [Internet]. FDA; 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-patients-genetic-form-severely-high-cholesterol-0>.
31. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, 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. *Eu Heart J*, 2013.
32. Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baum SJ, 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. *Eu Heart J* 41:3936-3945, 2020.
33. Elikir G. Efecto de la inhibición de la proteína símil angiopoyetina tipo 3 (ANGPTL3). Utilidad para el tratamiento de las dislipemias graves. *Rev Hosp Ital B Aires* 41(3):135-139, 2021.

34. Ruscica M, Ferri N, Santos RD, Sirtori CR, Corsini A. Lipid lowering drugs: present status and future developments. *Current Atherosclerosis Reports* 23:17, 2021.
35. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Monoclonal antibodies in the management of familial hypercholesterolemia: focus on PCSK9 and ANGPTL3 inhibitors. *Curr Atheroscler Rep* 23(12):79-86, 2021.
36. Rosenson RS. Existing and emerging therapies for the treatment of familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 62:100060-100076, 2021.

Intolerancia a las estatinas

Statin intolerance

Dr. Carlos A. Cuneo¹

¹ Médico cardiólogo. Máster en Nutrición, experto en lípidos, diplomado en Ética en Investigación Clínica. Miembro de la Sociedad Argentina de Lípidos, Salta, Argentina.

¿QUÉ TAN FRECUENTE ES REALMENTE LA INTOLERANCIA MUSCULAR A LAS ESTATINAS?

Frecuentemente, en la práctica diaria, cualquier molestia o dolor muscular observado en los pacientes tratados con estatinas suele atribuirse a estos medicamentos. Dado que este tipo de síntomas son muy prevalentes, esta “intolerancia muscular atribuida a las estatinas” se ha transformado en un problema en la práctica diaria.

Cuando se presentan las molestias musculares, antes de establecer un diagnóstico, suele ser inmediata la disminución de las dosis útiles o, peor aún, la suspensión del tratamiento. Como las estatinas en dosis adecuadas son las herramientas más poderosas para reducir el riesgo cardiovascular, la intolerancia a largo plazo se asocia con pronóstico cardiovascular adverso (35%, 43% y 15% más riesgo de infarto agudo de miocardio, eventos coronarios isquémicos y mortalidad, respectivamente).¹

Pero, en la mayoría de los casos, ¿son las estatinas las causantes de los síntomas? Aplicando encuestas estructuradas, las estatinas serían responsables solo de un 10% de los efectos adversos musculares.² Recientemente, el estudio SAMSON, cuidadosamente diseñado, seleccionó pacientes que abandonaron las estatinas por efectos adversos dentro de las 2 semanas de iniciar el tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados a tres intervenciones sucesivas: 20 mg de atorvastatina, placebo o ningún tratamiento. Para una intensidad de síntomas de 0 a 100, el promedio de intensidad del grupo de “ningún tratamiento” fue de 8, el del grupo placebo de 15.4 y el del grupo que recibió

estatinas, de 16.3. La relación entre el placebo y el grupo de estatinas (proporción nocebo) fue de 0.90, sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0.39$). Además, la mitad de los pacientes reinició la estatina al final del estudio.³

Un metanálisis reciente, de 4 143 517 pacientes provenientes de 176 estudios, mostró que la prevalencia de cualquier intolerancia a las estatinas fue del 9.1% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 8% a 10%). Los factores asociados con mayor riesgo de presentar intolerancia a las estatinas fueron el sexo femenino, el hipotiroidismo, las dosis altas de estatinas, la edad avanzada, el tratamiento concomitante con fármacos antiarrítmicos o bloqueantes cálcicos y la obesidad.

Otros factores informados que podrían aumentar el riesgo incluyen la raza (asiática y afroamericana), la diabetes mellitus tipo 2, el consumo de alcohol y la enfermedad hepática o renal crónica.⁴

¿ES IGUAL PARA TODAS LAS ESTATINAS?

La diferencia farmacocinética más importante entre las estatinas es que solo lovastatina, simvastatina y atorvastatina son sustrato del sistema enzimático citocromo CYP 3A4 (P450 3A4) y, consecuentemente, interaccionan con sus inhibidores, pudiendo aumentar los niveles séricos.⁵ Algunas recomendaciones importantes son, en primer lugar, que ninguna estatina puede combinarse con gemfibrozil; segunda, lovastatina y simvastatina no deben combinarse con macrólidos y antifúngicos azoles; tercero, lovastatina, simvastatina y pitavastatina no deben combinarse con ciclosporina; por último, lovastatina y

simvastatina pueden combinarse con bloqueantes cálcicos y antiarrítmicos con precaución, limitando la dosis (20 mg/día de lovastatina, 10 mg/día de simvastatina).

¿CÓMO HACER EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ESTA AFECCIÓN?

Hay varias definiciones reconocidas de “intolerancia a las estatinas”, algunas de las más específicas son, por ejemplo, la del *International Lipid Expert Panel*, que señala que es la incapacidad de tolerar la dosis de estatina requerida para reducir suficientemente el riesgo cardiovascular, limitando la eficacia del tratamiento del paciente con enfermedad cardiovascular o riesgo de esta.⁶ El *Luso-Latin American Consortium*, con una definición muy similar a la referida por el *Canadian Consensus Working Group*, establece que es la incapacidad de tolerar ≥ 2 estatinas en cualquier dosis o la dificultad de tolerar un incremento de la dosis. Los síntomas no deben atribuirse a interacciones farmacológicas o a condiciones que aumenten la intolerancia a las estatinas.⁷

Los síntomas y signos incluyen dolor, debilidad, calambres, con elevación de la creatina quinasa o sin ella, o miopatía grave, y deben aparecer en las primeras 12 semanas de iniciar el tratamiento o de haber incrementado la dosis.⁷⁻⁹ Clásicamente, se clasifican en:⁸ molestias musculares (*statin associated muscle symptoms*) referidas durante la terapia con estatinas, no necesariamente causadas por ellas; mialgias, dolor o calambre muscular; miopatía, dolor o debilidad muscular sin explicación y acompañadas por aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) > 10 veces el valor normal, y rabdomiólisis, la forma grave de miopatía, acompañada por la elevación de la CPK > 40 veces el valor normal, acompañada por mioglobulinuria e insuficiencia renal aguda.

¿QUÉ ES EL EFECTO NOCEBO Y CÓMO INFLUYE EN ESTE CONTEXTO?

El *National Cancer Institute* de los EE. UU. lo define como la situación en la que un paciente presenta los posibles efectos secundarios o síntomas que produce un medicamento o tratamiento, solo porque el individuo cree que pueden ocurrir.⁹ El

efecto nocebo se produce cuando las expectativas negativas del paciente acerca de un tratamiento determinado causan más efectos negativos que los que deberían suceder.¹⁰ Por ejemplo, en un ensayo clínico, los pacientes que no reciben un tratamiento activo, pero que se les informa sobre sus posibles efectos secundarios, a veces tienen los mismos efectos que los sujetos que reciben ese tratamiento activo solo porque esperan tenerlos.¹⁰

¿QUÉ HAY DE CIERTO SOBRE LA HEPATOTOXICIDAD DE LAS ESTATINAS? ¿MITO O REALIDAD?

Hay tres efectos adversos comprobados para las estatinas: la intolerancia muscular, el mayor riesgo de nuevos casos de diabetes tipo 2 y el incremento de las aminotransferasas hepáticas. No hay informes definitivos sobre la toxicidad hepática, pero se ha asociado con el uso de estatinas en una proporción muy baja de pacientes (alrededor de 1:100 000).¹¹

¿QUÉ ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS SE DEBEN UTILIZAR ANTE UN CASO DE INTOLERANCIA REAL A LAS ESTATINAS?

Lo primero es asegurarse de que realmente el paciente tiene intolerancia muscular a las estatinas; el sujeto debe ser educado acerca de su riesgo cardiovascular, los beneficios del tratamiento, los aspectos relacionados con los síntomas asociados con placebo, el concepto de “nocebo” y, además, evaluar sus preferencias. Tomar en cuenta los factores como la actividad física, las enfermedades y los tratamientos concomitantes, y corregirlos de ser posible. Suspender (o disminuir la dosis) por 2 a 4 semanas y volver a indicar la estatina. Puede hacerse este desafío con dosis menores al comienzo. Debe asegurarse el reinicio del tratamiento, preferentemente usando las de acción más prolongada, como atorvastatina y rosuvastatina; intercambiando entre ellas, como mínimo en 2 oportunidades. Estar atentos a los tiempos entre el reinicio y la aparición de los síntomas. En caso de recurrencia, pueden intentarse usar dosis menores o terapias de días alternos; sabiendo esto, se asocia con la disminución de los beneficios del tratamiento.

Finalmente, combinar la dosis máxima tolerada con otros fármacos hipolipemiantes con beneficio

cardiovascular demostrado, como el ezetimibe o los inhibidores de la proconvertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9), para intentar lograr las metas lipídicas que correspondan al paciente.^{12,13}

En caso de toxicidad hepática, si se comprueba toxicidad asociada con las estatinas, no se recomienda reiniciar el tratamiento.⁸

BIBLIOGRAFÍA

1. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 69:1386-1395, 2017.
2. Rosenbaum D, Dallongeville J, Sabouret P, et al. Discontinuation of statin therapy due to muscular side effects: a survey in real life. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 23:871-875, 2013.
3. Howard J, Wood FS, Finegold JA, et al. Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatments. *J Am Coll Cardiol* 78:1210-1222, 2021.
4. Bytyci I, Penson PE, Dimitri PE, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J* ehac015, Feb 2022.
5. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 80:565-581, 2006.
6. Banach M, Rizzo M, Toth PP. Statin intolerance—An attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel March 2015. *Archives of Medical Science* 11:1-23, Mar 2015.
7. Sposito AC, Rocha Faria Neto J, de Carvalho LS, et al. Statin-associated muscle symptoms: position paper from the Luso-Latin American Consortium. *Curr Med Res Opin* 33:239-251, 2017.
8. Newman CB, Preiss D, Tobert JA. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 39:e38-e81, 2019.
9. Nocebo [Internet]. National Cancer Institute [consultado May 2022]. Disponible en <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/nocebo>.
10. Nocebo [Internet]. Wikipedia [consultado May 2022]. Disponible en <https://en.wikipedia.org/wiki/Nocebo>.
11. Senior JR. Evolution of the Food and Drug Administration approach to liver safety assessment for new drugs: current status and challenges. *Drug Saf* 37(Suppl 1):S9-S17, 2014.
12. Taylor BA, Thompson PD. Statin-associated muscle disease: advances in diagnosis and management. *Neurotherapeutics* 15:1006-1017, 2018.
13. Rosenson RS, Baker S, Banach M, et al. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol* 70:1290-1301, 2017.

El bucle de detección hepática regula la secreción de PCSK9 en respuesta a anticuerpos inhibidores

Hepatic sensing loop regulates PCSK9 secretion in response to inhibitory antibodies

Dr. Fernando D. Brites¹

¹Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El trabajo publicado por Oleaga y col.¹ tiene como objetivo principal evaluar las posibles causas del aumento de los niveles plasmáticos de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9), que suele observarse luego del tratamiento con sus inhibidores (iPCSK9), anticuerpos monoclonales que se unen específicamente a ella y la bloquean en la circulación.

Los autores estudiaron dos cohortes tratadas con iPCSK9, que fueron seguidas durante 21 días o 18 meses para evaluar los efectos a corto y a largo plazo sobre los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y de PCSK9, respectivamente. También, emplearon modelos murinos con el objetivo de analizar los efectos de los iPCSK9 a corto plazo, tanto en ratones *wild type* como *knock-out* para el receptor de las LDL (RLDL), y evaluar el impacto sobre la depuración de la PCSK9 y dilucidar los efectos a nivel hepático, nuevamente en ratones *wild type* y *knock-out*, para el RLDL. Por último, los investigadores efectuaron ensayos *in vitro* para estudiar los efectos sobre la síntesis y la secreción de la PCSK9.

En los estudios llevados a cabo en pacientes, los autores observaron aumentos considerables y sostenidos de los niveles plasmáticos de PCSK9 que, luego de un tiempo determinado, se estabilizaron. También, pudieron reproducir este aumento rápido en un modelo murino, pero solo en presencia del

RLDL. Los estudios de *turnover in vivo* y los de pulso y caza *in vitro* identificaron dos mecanismos que parecen contribuir al aumento rápido de los niveles plasmáticos de PCSK9 en respuesta a los iPCSK9: en primer lugar, el retraso en la eliminación de la PCSK9 unida al anticuerpo y, en segundo lugar, el aumento postraduccional en la secreción de PCSK9, relacionado con la regulación del bucle de detección hepática.

COMENTARIO

La PCSK9 es una proteína que cumple un papel clave en la regulación del RLDL, induciendo su degradación y, consecuentemente, manteniendo elevados los niveles plasmáticos de las LDL. Más de una década después de su descubrimiento, la industria farmacéutica creó anticuerpos monoclonales que bloquean la PCSK9 en plasma (iPCSK9), impiden la formación del complejo RLDL-PCSK9 y aumentan considerablemente la cantidad de RLDL en la superficie de las células hepáticas. Como resultado de estos procesos, se logra una reducción del 50% al 60% de los niveles plasmáticos de LDLc en los pacientes con hipercolesterolemia, tanto hereditaria como adquirida. Cabe destacar que estos anticuerpos monoclonales, a su vez, causan un aumento de aproximadamente 10 veces de los niveles circulantes de PCSK9.

El estudio de los mecanismos regulatorios de la síntesis, la secreción y el metabolismo de la PCSK9 cobra mayor relevancia a la luz del beneficio demostrado en grandes ensayos clínicos con

Correspondencia:
Dr. Fernando Brites. e-mail: fdbrites@hotmail.com

el uso de los iPCSK9. El estudio FOURIER, en pacientes con enfermedad aterosclerótica crónica tratados con evolucumab,² y el estudio ODYSSEY OUTCOMES, en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con alirocumab, son ejemplos de ello.³ Ambos trabajos mostraron reducciones importantes de los niveles plasmáticos de LDLc y, lo que es más importante aún, luego de 2 a 3 años de seguimiento se observó la disminución de la tasa de eventos cardiovasculares.

Tal como lo destacan Goonewardena y Rosenson en el comentario editorial publicado en *Journal of the American Colllege of Cardiology* (JACC),⁴ a pesar de los hallazgos recientes, la regulación de la PCSK9 aún continúa siendo un “enigma”. El estudio de Oleaga y col.¹ representa un avance importante en el conocimiento, ya que muestra claramente que el aumento de los niveles plasmáticos de PCSK9 en pacientes tratados con sus inhibidores se debería a la combinación de dos mecanismos: por un lado, los autores confirmaron la hipótesis que, al formar un complejo con un anticuerpo monoclonal específico, la PSCK9 ve incrementado su tiempo de vida media, lo cual es lógico por sufrir una disminución significativa de su catabolismo. Por otro lado, este trabajo también demuestra que la elevación de la secreción de la PSCK9 está controlada por el bucle de detección hepática, un mecanismo no esperado. Sin embargo, independientemente de los mecanismos subyacentes, aún no se conocen las consecuencias exactas del aumento sostenido de la concentración de PCSK9 luego del tratamiento. También, se ha sugerido que la valoración de la magnitud de dicho incremento podría resultar de utilidad tanto para identificar a pacientes “hiporrespondedores” o

que no responden a los iPCSK9, para controlar la adhesión al tratamiento. No obstante, considerando los análisis de rentabilidad y la dificultad de la armonización de ciertos estudios, como podría ser la determinación de los niveles de PCSK9 en los laboratorios de análisis clínicos, este parece un objetivo muy distante de alcanzar.

Parafraseando al Prof. Dr. Valentín Fuster, editor en jefe de JACC, cabe mencionar que, si bien el trabajo de Oleaga y col.¹ esclarece ciertos aspectos importantes de la interrelación existente entre el RLDL, la PCSK9 y los iPCSK9, aún queda mucho por investigar para lograr una comprensión más amplia del papel fisiológico, las alteraciones y el control de la PSCK9.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oleaga C, Shapiro MD, Hay J, et al. Hepatic sensing loop regulates PCSK9 secretion in response to inhibitory antibodies. *J Am Coll Cardiol* 78:1437-1449, 2021.
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 376(18):1713-1722, 2017.
3. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 379(22):2097-2107, 2018.
4. Goonewardena S, Rosenson R. The enigma of PCSK9 regulation. Leveraging therapeutics towards mechanistic understanding. *J Am Coll Cardiol* 78(14):1450-1452, 2021.

Regresión de xantomas y xantelasma palpebral en un paciente con hipercolesterolemia familiar

Regression of xanthomas and palpebral xanthelasma in a patient with familial hypercholesterolemia

Dr. Pablo Corral¹

¹Departamento de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina

CASO CLÍNICO

Paciente de 45 años que se presenta a la consulta con cuadro de dislipidemia y antecedente de enfermedad isquémica coronaria (colocación de *stent* coronario descendente anterior 6 meses antes de la consulta). Madre fallecida a los 52 años por infarto agudo de miocardio, 3 hermanos con dislipidemia.

Perfil lipídico basal, sin tratamiento farmacológico, con colesterol total (CT) de 414 mg/dl, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) de 348 mg/dl, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) de 52 mg/dl, triglicéridos (TG) de 69 mg/dl y lipoproteína (a) de 7 mg/dl.

Se realiza estudio genético que confirma el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota con mutación en el receptor de las LDL (*LDLR* c.2043 C > A [p.cys681X]).

Luego de recibir 80 mg de atorvastatina más 10 mg de ezetimibe, los valores muestran CT de 201 mg/dl, LDLc de 132 mg/dl, HDLc de 45 mg/dl y TG de 119 mg/dl.

En el examen clínico se detecta xantelasma palpebral y xantomas tendinosos en superficies extensoras de sus manos (Figuras 1 y 2).

Se agrega evolocumab en dosis de 140 mg por vía subcutánea cada 2 semanas. Los valores obtenidos

de perfil lipídico son CT de 157 mg/dl, LDLc de 84 mg/dl, HDLc 55 de mg/dl y TG de 89 mg/dl.

Luego de 7 meses de administración del triple esquema hipolipemiante, se observa la regresión total del xantelasma palpebral y de los xantomas tendinosos (Figuras 1 y 2).

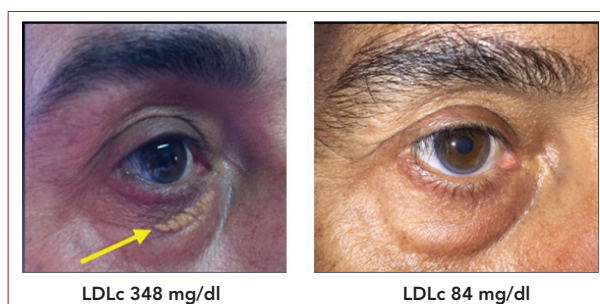


Figura 1. Regresión de xantoma palpebral. LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.

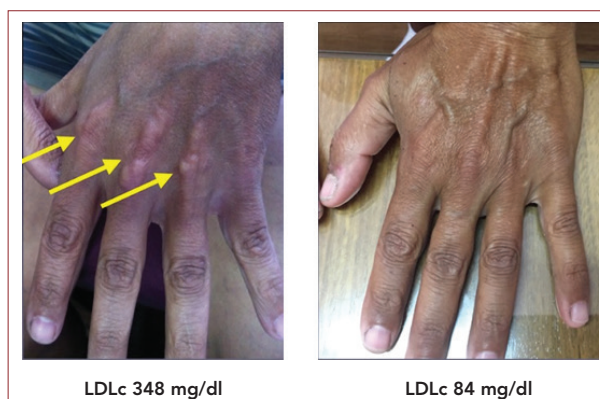


Figura 2. Regresión de xantoma tendinoso. LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.

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

DISCUSIÓN

Los estigmas clínicos de la HF comprenden los xantomas tendinosos, el arco corneal precoz o prematuro (< 45 años) y los xantelasmas.¹

Diferentes revisiones han mostrado las características y la descripción patológica de las lesiones en la piel asociadas con trastornos lípidos graves, lo que demuestra la similitud en cuanto a la presencia de macrófagos cargados de lípidos, tanto en xantomas tendinosos como en placas ateroscleróticas vasculares.²

La regresión de estos hallazgos se ha descrito en la bibliografía clínica en casos aislados y se correlaciona, por compartir vías fisiopatológicas comunes, con lo observado en el mismo fenómeno de regresión a nivel de las lesiones vasculares por diferentes métodos.^{3,4}

La depleción del contenido lipídico dentro de los xantomas y xantelasmas se correlaciona con el descenso en los niveles de LDLc circulantes. En los casos de HF, una vez realizado el diagnóstico, es imperativo el tratamiento temprano e intensivo con fármacos que disminuyan los niveles de LDLc.

La creación de fármacos nuevos, como los inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (iPCSK9), ha permitido, junto las estatinas

y el ezetimibe, lograr alcanzar objetivos terapéuticos y valores de LDLc nunca antes observados, mejorando el pronóstico de nuestros pacientes.⁵

BIBLIOGRAFÍA

1. Kruth HS. Lipid deposition in human tendon xanthoma. *M J Pathol* 121:311-315, 1985.
2. Corral P, Sáenz B, Grossi JMS, Rudenick NP, Terren A, Schreier L. Xantomas y dislipemias, una asociación que no debe pasar desapercibida. *Rev Fed Arg Cardiol* 45(2):110-113, 2016.
3. Civeira F, Pérez-Calahorra S, Mateo-Gallego R. Rapid resolution of xanthelasmas after treatment with alirocumab. *J Clin Lipidol* 10:1259-1261, 2016.
4. Bea AM, Pérez-Calahorra S, Marco-Benedi V, Lamiquiz-Moneo I, Jarauta E, Mateo-Gallego R, Civeira F. Effect of intensive LDL cholesterol lowering with PCSK9 monoclonal antibodies on tendon xanthoma regression in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 263:92-96, 2017.
5. Ge X, Zhu T, Zeng H, Yu X, Li J, Xie S, et al. A systematic review and meta-analysis of therapeutic efficacy and safety of alirocumab and evolocumab on familial hypercholesterolemia. *Biomed Res Int* 2021:8032978, Oct 2021.

ESTIMADOS EDITORES:

He leído con detenimiento el artículo “Síndrome de quilomicronemia en pediatría: dos formas de presentación” de la Dra. Etcheverry y col. (2021; vol. 5, nro. 2) y escribo esta carta para destacar su relevancia, dado que refleja claramente las formas de presentación más comunes de esta enfermedad en las primeras décadas de la vida, que resulta de suma importancia para los pediatras generalistas. Las autoras destacan principalmente el hallazgo de *lipemia retinalis*, xantomas eruptivos y la presencia de un suero de aspecto lechoso en el contexto de hipertrigliceridemias graves > 1000 mg/dl (o extremas > 4000 mg/dl) en los pacientes analizados.

En ambos casos, llama la atención la buena respuesta al tratamiento dietético, que se caracterizó por presentar una restricción en la ingesta de grasas (entre un 10% y 25% del calor calórico total). Esto nos obliga –o convoca–, frente a casos similares, a ser más empáticos, detallistas y contenedores a la hora de transmitir o enseñar a los padres las modificaciones en la dieta. Pero, también, nos transmite una idea esperanzadora si se logra conseguir la adhesión a las pautas indicadas (con todas las dificultades que esto implica).

Esta enfermedad, a pesar de su baja prevalencia, genera un alto impacto “negativo” sobre la calidad de vida de quienes

la padecen. En consecuencia, es importante tener en cuenta que la presencia de valores muy elevados de triglicéridos en la infancia obliga a descartar causas genéticas. Si bien más del 80% de los casos notificados en la bibliografía se deben a mutaciones en el gen de la lipoproteinlipasa, en una proporción aproximada al 30% no se encuentra la variante causal, como en la paciente de mayor edad presentada en el artículo. Por eso, es necesario que el pediatra generalista realice la derivación oportuna a un centro especializado en lípidos, con profesionales entrenados en el empleo de escalas de riesgo y con mayor acceso para realizar pruebas genéticas, que permiten la detección oportuna y un seguimiento adecuado.

La aparición de un sobrenadante cremoso, como se describe en ambos casos clínicos, refleja la acumulación de quilomicrones en las muestras de sangre en ayunas, como consecuencia de la alteración del funcionamiento de la lipoproteinlipasa, enzima clave en el catabolismo de los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad.

El artículo mencionado no solo resulta un recurso conciso y eficaz de actualización para revisar las formas de presentación, el tratamiento y la derivación oportuna de dicha enfermedad, optimizando la práctica pediátrica, sino que además incluye detalles y especificaciones importantes,

como la forma de sustituir las leches especiales de alto costo o de difícil acceso o la utilidad de los ácidos grasos de cadena media (que son transportados por la albúmina a través de la vena porta en lugar de hacerlo mediante los quilomicrones). Estos datos resultan relevantes, teniendo en cuenta que la dieta con muy bajo contenido en grasas (20 a 25 g/día) resulta la principal vía de tratamiento de la hipertrigliceridemia en pediatría.

BIBLIOGRAFÍA

Manlhiot C, Larsson P, Gurofsky R, Smith R, Fillingham C, Clarizia N, et al. Espectro y tratamiento de la hipertrigliceridemia de los niños en la práctica clínica. *Pediatrics* 67:87-94, 2009.

Molina-de Salazar D, Villar-Moya R, Villar-Henríquez M, Murillo-Aranguren M. Hipertrigliceridemia grave y síndrome de quilomicronemia familiar: una revisión de la literatura reciente. *Rev Colomb Cardiol* 28(3):274-283, 2021.

Quiroga Padilla P, Gaete P, Mendivil C. Quilomicronemia familiar. *Medicina (Buenos Aires)* 80:348-358, 2020.

Dra. Silvina Cuartas

Médica pediatra. Experta en Lípidos, SAL. Directora Grupo Dislipidemias Buenos Aires.
Correo electrónico: doctoracuartas@gmail.com

ESTIMADOS EDITORES:

Tras la lectura del artículo "Utilización de estatinas en la artritis reumatoidea: análisis según la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos 2019" (2021; vol. 5, nro. 1), considero relevante el tema abordado por los autores, ya que la artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad con una génesis autoinmunitaria crónica, sistémica y con un marcado componente inflamatorio, que trae como resultado mayor morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes, en comparación con la población general.

El propósito principal del trabajo fue determinar el panel lipídico de 420 pacientes con AR, mayores de 18 años, incluidos entre 2010 y 2019. Asimismo, se analizó cuántos pacientes cumplían con las recomendaciones sobre el uso de estatinas dadas por las guías de la Sociedad Argentina de Lípidos, tanto en la prevención primaria como secundaria.

En el total de la población, los niveles promedio de colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y triglicéridos fueron de 190 mg/dl, 55.6 mg/dl y 116.7 mg/dl, respectivamente. Asimismo, los niveles de colesterol total y HDLc fueron menores en los hombres que en las mujeres.

Los autores también hacen referencia a que diversos estudios muestran una asociación

paradójica o inversa entre la actividad de la AR y el perfil lipídico, denominada "paradoja lipídica". Esta paradoja implica que los pacientes "inflamados", es decir, sin tratamiento óptimo, pueden mostrar valores más bajos de colesterol o de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y, paradójicamente, estos pueden aumentar cuando los pacientes reciben el tratamiento específico para la enfermedad. Además, la información señala que los fármacos modificadores de la AR podrían tener un impacto positivo a nivel cardiovascular.

Según lo expuesto en el artículo, considero que es crucial destacar el rol fundamental que juega la inflamación sistémica en estos pacientes que, junto a los factores clásicos de riesgo, justifican el mayor riesgo cardiovascular observado.

Finalmente, los autores informan una considerable subutilización de estatinas al tomar en cuenta las guías mencionadas de la SAL. Este artículo no solo nos muestra que los pacientes con AR, sin antecedentes cardiovasculares, no recibían estatinas adecuadamente, sino que, además, los sujetos con AR y riesgo cardiovascular marcadamente elevado, tampoco lo hacían. Por lo expuesto, considero que, como destacan los autores, es importante evaluar en forma multidisciplinaria a estos pacientes, con el objetivo de optimizar el tratamiento cardiovascular y establecer

los objetivos terapéuticos recomendados por las guías vigentes.

BIBLIOGRAFÍA

Bisoendial RJ, Stroes ESG, Kastelein JJP, Taket PP. Targeting cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a dual role for statins. *Nat Rev Rheumatol* 6(3):157-164, 2010.

Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 70:482-487, 2011.

Navarro-Millán I, Parag Goyal P, Safford MM. Lipid screening and statins alongside disease-modifying anti-rheumatic drugs for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 58:933-934, 2019.

Rollestad S, Kvien TK, Holme I, Eirheim AS, Pedersen TR, Semb AGP. Treatment to lipid targets in patients with inflammatory joint diseases in a preventive cardio-rheuma clinic. *Ann Rheum Dis* 72:1968-1974, 2013.

Dr. Facundo A. Tornelli

Médico especialista en Medicina Interna, Diabetología, Nutrición y Lipidología Clínica.
Correo electrónico: tornellifacundo@gmail.com

Reglamento de publicaciones

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

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

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

SECCIÓN I

a) Tipo de estudios

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

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

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

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

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

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

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

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

b) Duplicación de una publicación

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

c) Privacidad de los pacientes

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

d) Autoría

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

e) Arbitraje

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

SECCIÓN II

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Carta de presentación

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

Manuscrito

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

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

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

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

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

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

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

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

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