

Revista Argentina de
LÍPIDOS

Volumen 8 - Número 1 | AÑO 2024

El colesterol remanente en pediatría, un marcador útil
que se correlaciona con insulinoresistencia y riesgo aterogénico

Dra. Silvina Cuartas, Dra. María E. Pérez Torre

¿Qué hacer con la lipoproteína(a) en ausencia de elevación
del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad?

Dr. Emiliano Salmeri

¿Cuál es el abordaje actual del síndrome de quilomicronemia familiar?

Dr. Juan Patricio Nogueira

Eficacia y seguridad del ácido bempedoico en pacientes con y sin
diabetes: análisis preespecificado del estudio CLEAR OUTCOMES

Dr. Walter Masson

¿Alcanzamos las metas lipídicas en los pacientes con enfermedad
arterial de miembros inferiores?

Dr. Fernando Garagoli

1

Volumen 8
Año 2024

Revista de la Sociedad Argentina de
LÍPIDOS

COMITÉ EDITORIAL

Directores

Nogueira, Juan Patricio
Masson, Walter

Directores asociados

Giorgi, Mariano
Lobo, Martín
Pereira Zini, Gustavo

Comité editorial

Aimone, Daniel
Araujo, María Beatriz
Bañares, Virginia
Barchuk, Magalí
Berg, Gabriela
Brites, Fernando
Cafferata, Alberto
Closs, Cecilia
Corral, Pablo
Cuartas, Silvina
Elikir, Gerardo
Graffigna, Mabel
Lavalle Cobos, Augusto
Lorenzatti, Alberto
Lozada, Alfredo
Masson, Walter
Pérez Torre, Mariel
Schreier, Laura
Siniawski, Daniel
Zago, Valeria

Editores internacionales

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

Índice

COMENTARIO DEL EDITOR	1	Dr. Juan Patricio Nogueira
ARTÍCULO ORIGINAL	3	El colesterol remanente en pediatría, un marcador útil que se correlaciona con insulinoresistencia y riesgo aterogénico <i>Dra. Silvina Cuartas, Dra. María E. Pérez Torre</i>
CASO CLÍNICO	11	¿Qué hacer con la lipoproteína(a) en ausencia de elevación del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad? <i>Dr. Emiliano Salmeri</i>
ENTREVISTA CON EXPERTOS	13	¿Cuál es el abordaje actual del síndrome de quilomicronemia familiar? <i>Dr. Juan Patricio Nogueira</i>
ACTUALIZACIÓN	16	Eficacia y seguridad del ácido bempedoico en pacientes con y sin diabetes: análisis preespecificado del estudio CLEAR OUTCOMES <i>Dr. Walter Masson</i>
	19	¿Alcanzamos las metas lipídicas en los pacientes con enfermedad arterial de miembros inferiores? <i>Dr. Fernando Garagoli</i>

Revista Argentina de Lípidos

Vol. 8 N° 1, Año 2024

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: abril 2024

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. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto.

Estimados Lectores

En esta, nuestra primera edición del octavo volumen de la Revista Argentina de Lípidos, contamos con un artículo original, un caso clínico, una entrevista con experto y dos actualizaciones bibliográficas. En el artículo original, El colesterol remanente en pediatría, un marcador útil que se correlaciona con insulinoresistencia y riesgo aterogénico, se buscó comparar la asociación entre la elevación del colesterol remanente y la presencia de insulinoresistencia, en pacientes con obesidad y un grupo control, para fortalecer su abordaje. El aumento del colesterol remanente se relacionó significativamente con la presencia de hipertrigliceridemia e insulinoresistencia, así como con factores de riesgo aterogénico (valores de triglicéridos/colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad [HDLc] y de colesterol no asociado con HDL elevados). La comprensión de la fisiopatología y la estimación del colesterol remanente en la infancia contribuye a implementar las medidas adecuadas, con enfoques preventivos y terapéuticos, por lo tanto, debe considerarse un objetivo de evaluación y tratamiento.

En el caso clínico ¿Qué hacer con la lipoproteína(a) en ausencia de elevación de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad?, se evalúan los valores de corte y la conducta actual con respecto a la Lp(a) elevada en ausencia de LDLc elevado.

En el apartado de entrevista con expertos se presenta el abordaje del síndrome de quilomicronemia familiar (SQF), en el cual se analizan cinco preguntas básicas sobre el diagnóstico y seguimiento del SQF.

Por último, presentamos dos actualizaciones bibliográficas: una sobre la eficacia y seguridad del ácido bempedoico en pacientes con y sin diabetes: análisis preespecificado del estudio CLEAR OUTCOMES, y otra sobre el logro de las metas lipídicas en los pacientes con enfermedad arterial de miembros inferiores. En el primer trabajo se investigó, en pacientes con diabetes, la reducción significativa del criterio de valoración primario de eventos cardiovasculares graves con el uso de ácido bempedoico, sin presentar un efecto hiperglucemiante, lo cual otorga una seguridad cardiovascular de amplio espectro. En la segunda actualización, los autores concluyen que es fundamental lograr un abordaje holístico que incluya un adecuado tratamiento farmacológico (priorizando el uso de estatinas de alta intensidad, y considerando la combinación con ezetimibe cuando las metas lipídicas no se cumplan) y cambios de hábitos en lo que respecta a la dieta y la actividad física, con el objetivo de reducir los eventos cardiovasculares.

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

Dr. Juan Patricio Nogueira
MD/PhD
Director de la RAL

El colesterol remanente en pediatría, un marcador útil que se correlaciona con insulinoresistencia y riesgo aterogénico

Remnant cholesterol in pediatrics, a useful marker that correlates with insulin resistance and atherogenic risk

Dra. Silvina Cuartas¹, Dra. María E. Pérez Torre²

¹Médica pediatra, experta en lípidos (SAL); Directora Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

²Médica pediatra, experta en lípidos (SAL); Coordinadora Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción: El colesterol remanente (CR) incluye a las lipoproteínas de muy baja densidad, de densidad intermedia y remanentes de quilomicrones. Es actualmente foco de atención por correlacionarse con mayor riesgo cardiovascular.

Objetivo: Comparar la elevación del CR en pacientes obesos con un grupo control, para fortalecer el abordaje y analizar su asociación con la insulinoresistencia.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo (entre enero de 2021 y diciembre de 2023), en consultorio pediátrico en la Ciudad de Buenos Aires. Se seleccionaron en forma prospectiva 96 pacientes obesos (índice de masa corporal > 97 kg/m²), de entre 6 y 18 años con elevación del CR ≥ 30 mg/dl. Se evaluaron las variables clínicas y lipoproteicas, los índices de riesgo y de insulinoresistencia, en forma comparativa.

Resultados: El incremento del CR se relacionó con presencia de hipertrigliceridemia, elevación de índice HOMA, insulina, relación triglicéridos (TG)/colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y colesterol no unido a HDL (97.9%, 72.9%, 70.8%, 53.1% y 48.9%, respectivamente), con diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control. El valor más elevado de CR registrado fue 86 mg/dl (promedio: 39.8 mg/dl; mediana: 36 mg/dl). Índice HOMA promedio: 5.9 (rango de 3.1 a 16.9). El índice TG/HDLc promedio fue 5.2, y la mediana, 4.6. Rango de hipertrigliceridemia: 135 a 454 mg/dl (promedio: 205 mg/dl). La prevalencia de TG ≥ 200 mg/dl fue del 34%; el 84.8% de estos pacientes registraron niveles de CR > 40 mg/dl.

Conclusiones: El aumento del CR se relacionó significativamente con la presencia de hipertrigliceridemia e insulinoresistencia, y con factores de riesgo aterogénico (TG/HDLc y colesterol no HDL elevados). La comprensión de la fisiopatología y la estimación del CR en la infancia contribuye a implementar las medidas adecuadas, con enfoques preventivos y terapéuticos; por lo tanto, debe considerarse un objetivo de evaluación y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: colesterol remanente, hipertrigliceridemia, insulinoresistencia, infancia

Abstract

Introduction: Remnant cholesterol (RC) includes very low density lipoproteins, attention because it is correlated with increased cardiovascular risk.

Objective: To compare the association of elevated RC in obese patients with a control group, to strengthen the approach and analyze its association with insulin resistance.

Material and methods: Prospective observational study (January 2021 to December 2023) in a pediatric office in Ciudad de Buenos Aires. 96 obese patients (BMI > 97) between 6 and 18 years old, with elevated RC ≥ 30 mg/dl, were prospectively selected. The clinical variables, lipoproteins, risk indices and insulin resistance were evaluated comparatively.

Results: The increase in RC was related to the presence of hypertriglyceridemia, elevation of HOMA index, insulin, TG/HDLc and non-HDLc (97.9%, 72.9%, 70.8%, 53.1%, and 48.9%, respectively) with statistically significant differences compared to the control group. The highest RC value recorded was 86 mg/dl, average: 39.8 mg/dl and median: 36 mg/dl. Average HOMA index: 5.83 and range from 3.1 to 16.9. The average TG/HDLc index: 5.2, and median: 4.6. Hypertriglyceridemia range: 135 to 454 mg/dl and average of 205 mg/dl. The prevalence of TG ≥ 200 mg/dl was 34%, and 84.8% of these patients recorded CR levels > 40 mg/dl.

Conclusions: The increase in RC was significantly related to the presence of hypertriglyceridemia and insulin resistance, and to atherogenic risk factors (high TG/HDLc and non-HDL). Understanding the pathophysiology and estimation of CR in childhood contributes to implementing appropriate measures with preventive and therapeutic approaches, therefore it should be considered an objective of evaluation and treatment.

KEYWORDS: remaining cholesterol, hypertriglyceridemia, insulin resistance, childhood

Recibido en 26 de marzo de 2024 – Aceptado en 03 de abril de 2024
Las autoras declaran no tener conflicto de interés.

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

INTRODUCCIÓN

El colesterol remanente (CR) se define como el colesterol contenido en las remanentes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG), que incluye: las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDLc) en estado de ayunas y los remanentes de los quilomicrones en estado posprandial1 (Figura 1).

Se ha convertido en foco de atención debido a la acumulación de evidencia que respalda su correlación con un mayor riesgo cardiovascular y aterogénico.¹⁻³

La estimación del CR o lipoproteínas remanentes se basa en la valoración del colesterol total (CT) menos el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), con la siguiente fórmula: $CR = CT - LDLc - HDLc$. Debe considerarse un objetivo de tratamiento preferencial en la población de pacientes obesos y diabéticos, con un valor de corte ≥ 30 mg/dl.^{3,4} Contribuye a incrementar el riesgo aterogénico cuando el nivel supera el percentil 75 (30 mg/dl

aproximadamente),⁵ porque estas partículas son extremadamente aterogénicas por su alto contenido de colesterol esterificado y su pequeño tamaño; por ello, son responsables de generar inflamación en la pared arterial.³

Se oxidan en receptores específicos de las células endoteliales; su papel aterogénico se atribuye a la capacidad de oxidarse en el plasma y a nivel del subendotelio; son captadas por los macrófagos dando origen a la formación de células espumosas.⁶ Su efecto aterogénico está potenciado por la presencia de los ácidos grasos libres, que dañan al endotelio. Actualmente, se considera al CR un importante factor de riesgo cardiovascular independiente;^{1,7} asimismo, se diferencia del colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (colesterol no HDLc) porque este contiene, además, al LDLc.

El objetivo principal del trabajo fue realizar una evaluación comparativa de la elevación de los niveles de CR en pacientes obesos, con un grupo control de peso adecuado, para fortalecer el abordaje en la consulta habitual, y analizar su asociación con los parámetros lipídicos tradicionales y con la presencia de insulinorresistencia.

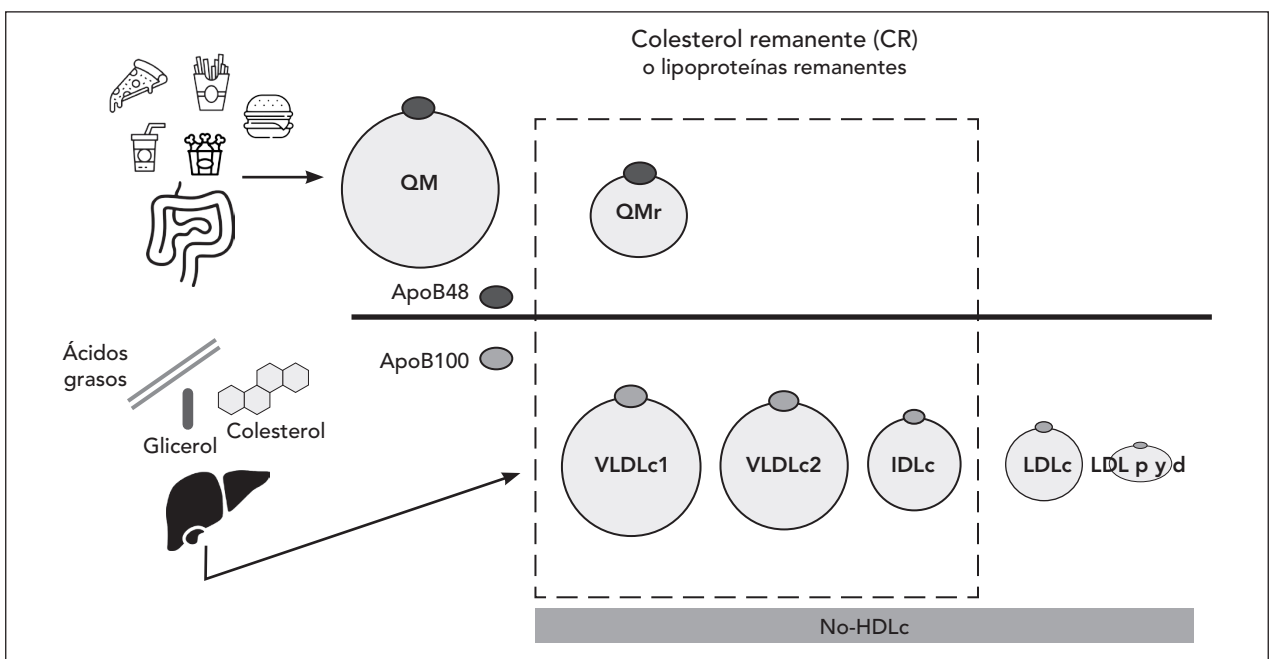


Figura 1. Esquemización del colesterol remanente y de las partículas que lo integran.

CR, colesterol remanente; QM, quilomicrones; QMr, quilomicrones remanentes; VLDLc colesterol asociado con lipoproteínas de muy baja densidad; IDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de densidad intermedia; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; LDL p y d, lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas; No-HDLc, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad

Adaptado de Pintó et al. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 35(4):206-217, 2023.²⁸

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio unicéntrico, observacional y prospectivo, llevado a cabo entre enero de 2021 y diciembre de 2023, en un consultorio pediátrico del ámbito privado, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Entre los 1963 pacientes atendidos en los últimos 3 años, se seleccionaron en forma prospectiva 349 con obesidad (índice de masa corporal [IMC] $> 97 \text{ kg/m}^2$), de entre 6 y 18 años, a quienes se les solicitó: glucemia, insulinemia basal, CT, LDLc, HDLc y TG. Se calcularon, además, los siguientes índices: CT/HDLc, TG/HDLc, LDLc/HDLc, colesterol no HDL (a partir de la siguiente resta: CT - HDLc),⁸ así como el cálculo del CR o lipoproteínas remanentes, aplicando la fórmula: $\text{CT} - \text{HDLc} - \text{LDLc}$.⁵

El total de 349 pacientes con obesidad se dividió en dos grupos: con CR elevado y con valores normales ($< 30 \text{ mg/dl}$). Posteriormente, se seleccionaron 96 pacientes que presentaron un valor $\geq 30 \text{ mg/dl}$, quienes constituyeron el foco de la atención de este trabajo. Todas las variables mencionadas se compararon con un grupo control de igual número de individuos con normopeso ($n = 96$), que fueron atendidos en el mismo lugar y que habían realizado las mismas determinaciones, según lo sugerido por el consenso de 2015 para el abordaje de las dislipidemias, de la Sociedad Argentina de Pediatría, adicionando la determinación de insulina.⁹

El grupo control también se seleccionó en forma prospectiva y al azar, con un criterio de selección de 1 de cada 3 pacientes atendidos, y a los que se les habían realizado los análisis de laboratorio mencionados. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: diabetes, hipotiroidismo, sospecha de dislipidemia primaria o hipercolesterolemia familiar, y haber cursado un proceso infeccioso 30 días antes de la realización del laboratorio.

Las variables clínicas analizadas fueron: sexo, peso, estatura, presencia de acantosis *nigricans* y perímetro abdominal. Este se midió con una cinta métrica no extensible a la mitad de la distancia que separa la última costilla de la cresta ilíaca, utilizando como valores de corte las tablas de percentiles propuesta por la Sociedad Argentina de Pediatría en sus guías para la evaluación del crecimiento de 2013,

según la tabla de Fernández y col. de 2004.¹⁰ A partir de los datos obtenidos se determinó la obesidad abdominal. El tipo de alimentación se consignó a través de una pregunta simple y se clasificó en 3 categorías: saludable, intermedia y aterogénica (rica en grasas saturadas e hidratos de carbono simples).

Se realizó una evaluación comparativa (grupo analizado y grupo control) de las variables clínicas y de laboratorio, focalizando la atención en los biomarcadores que se correlacionan con la presencia de insulinoresistencia (hiperinsulinemia, glucosa elevada en ayunas, aumento del índice HOMA o modelo de evaluación de la homeostasis [> 3]), en el índice TG/HDLc (> 3) y en los que incrementan el riesgo aterogénico, como el colesterol no HDL ($\geq 145 \text{ mg/dl}$), el índice CT/HDLc (≥ 4.5) y el LDLc/HDLc (> 3). En forma adicional, se efectuó una evaluación comparativa con el resto de pacientes obesos que presentaron CR $< 30 \text{ mg/dl}$ ($n = 253$). Se analizaron principalmente las variables o marcadores de insulinoresistencia.

En todos los casos se solicitó a los padres el consentimiento por escrito para participar en el estudio y utilizar los datos obtenidos en forma anónima, según las normas de Helsinki.

Para el análisis estadístico se empleó el programa EpiInfo v. 6.04d, y, según correspondiera, se usó la prueba de chi al cuadrado o el test exacto de Fisher. Los valores de p menores de 0.05 se consideraron estadísticamente significativos. Las variables categóricas se describieron en términos de número y porcentaje, mientras que las variables numéricas se refirieron en términos de mediana, promedio y rango. Para evaluar si existían diferencias entre los grupos (obesos vs. normopeso) y las variables bioquímicas analizadas, se utilizó el método de Wilcoxon-Mann-Whitney.

RESULTADOS

Del total de 1963 pacientes evaluados en el período mencionado, se identificaron 349 individuos que presentaron obesidad ($\text{IMC} > 97 \text{ kg/m}^2$). Se excluyeron 4 niños, tres con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar y uno con diabetes tipo 2. Posteriormente se seleccionaron 96 que tuvieron CR elevado ($\geq 30 \text{ mg/dl}$), lo que representó

una prevalencia del 27.5% (Figura 2) en los pacientes con obesidad.

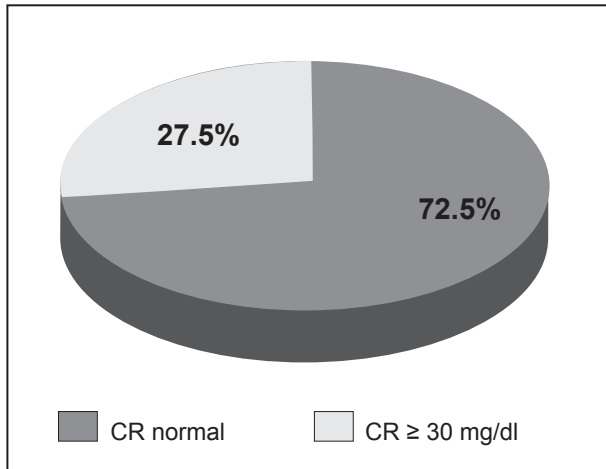


Figura 2. Prevalencia de elevación del colesterol remanente (CR) en pacientes con obesidad (n = 349).

El grupo de 96 participantes estaba compuesto por 56% de mujeres (n = 54) y 44% de varones (n = 42); el rango de edad fue de 6 a 18 años, con un promedio de 12 años. Acorde al criterio de selección utilizado, todos los pacientes analizados presentaban obesidad y aumento del CR, mientras que en el grupo control

esto solamente se observó en 19 individuos (19.8%), de los cuales 16 eran mujeres (84.2%).

El incremento del CR se relacionó con presencia de hipertrigliceridemia en un 97.9% de los casos (n = 94); índice HOMA elevado, 72.9% (n = 70); hiperinsulinemia, 70.8% (n = 68); aumento del índice TG/HDLc, 53.1% (n = 51), y de colesterol no HDL, 48.9% (n = 46). Por su parte, en el grupo control estas variables se observaron con menor frecuencia y con diferencias estadísticamente significativas, a saber: hipertrigliceridemia, 14.5% (n = 14); elevación del índice HOMA, 6.3% (n = 6); hiperinsulinemia, 4.2% (n = 4), y aumento de índice TG/HDLc, 15.6% (n = 15) y del colesterol no HDL, 10.4% (n = 10) (Figura 3).

El valor más elevado de CR registrado fue de 86 mg/dl, con un promedio de 39.8 mg/dl y una mediana de 36 mg/dl. El 18.8% (n = 18) de los pacientes del grupo con obesidad tuvieron glucemia alta en ayunas (> 100 mg/dl), con un rango de 100 a 114 mg/dl y un promedio de 103 mg/dl (desviación estándar [DE]: 4). El índice HOMA presentó un valor promedio de 5.83 (DE: 2.7) y un rango de 3.1 a 16.9, mientras que 5.2 fue el valor promedio del índice TG/HDLc (mediana de 4.6), en los pacientes con CR elevado.

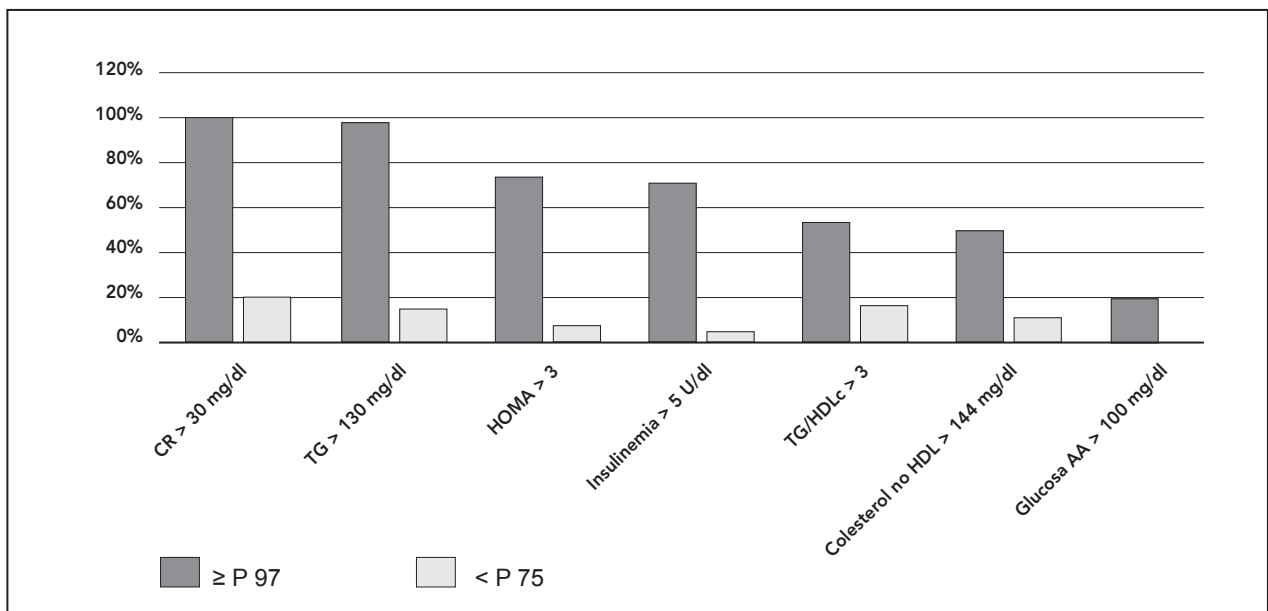


Figura 3. Prevalencia comparativa de las variables analizada en ambos grupos (n = 192).

CR, colesterol remanente; TG, triglicéridos; HOMA, modelo de evaluación de homeostasis; colesterol no HDL, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad; glucosa AA, glucosa alta en ayunas

La hipertrigliceridemia registró un rango de 135 a 454 mg/dl y un valor promedio de 205 mg/dl. Se evaluó también la prevalencia de hipertrigliceridemia ≥ 200 mg/dl, que fue del 34% (n = 33); asimismo, se observó que el 84.8% (n = 28) de estos pacientes presentaron niveles de CR más altos (> 40 mg/dl); el valor máximo registrado (86 mg/dl) coincidió con un nivel de TG de 454 mg/dl. La hiperinsulinemia promedio fue de 26.9 U/dl, con un rango de 15.2 a 66.8 U/dl; el valor promedio del índice HOMA fue de 5.1 (DE: 2.75), con un rango de 3.1 a 16.9. Se observó descenso del HDLc < 40 mg/dl en el 52% (n = 50) de los pacientes, hipercolesterolemia en el 33.3% (n = 32) y elevación del LDLc en el 22.9% (n = 22). Por su parte, en el grupo control la prevalencia de estas variables fue: 2.1% (n = 2), 9.4% (n = 9) y 3.1% (n = 3), respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.05$). Ningún paciente de este grupo presentó glucemia > 100 mg/dl en ayunas, ni aumento del perímetro abdominal.

El 100% de los pacientes con aumento del CR tuvieron incremento del perímetro abdominal, y el 39.5% (n = 38) manifestó acantosis *nigricans* a nivel del cuello y en el pliegue inguinal. Entre los 253 individuos con obesidad y CR normal, se registró: elevación del índice HOMA en el 48.9% (n = 47), hiperinsulinemia en el 40.6% (n = 39), aumento del colesterol no HDL del 28.1% (n = 27) e hipertrigliceridemia en el 14.5% (n = 14). En estas cuatro variables se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con respecto a los 96 pacientes con CR > 30 mg/dl.

DISCUSIÓN

El aumento de la lipólisis, responsable de la hipertrigliceridemia que genera incremento del CR, tiene dos causas relacionadas entre sí: 1) el consumo de una dieta hipergrasa y con alto índice glucémico, con aumento de la producción de quilomicrones posprandiales, y 2) la presencia de obesidad central, resistencia a la insulina, prediabetes o síndrome metabólico. En ambas situaciones, la elevación de la insulina produce un aumento de la liberación de ácidos grasos libres desde los adipocitos, los cuales llegan al hígado a través de la vena porta, generando hiperinsulinemia compensadora responsable del aumento de la lipólisis, lo que induce la síntesis

hepática de TG y estimula la producción de apolipoproteína B (apoB). Esto genera una sobreproducción de partículas de VLDLc que dan origen a la hipertrigliceridemia, modulada a su vez por factores genéticos y ambientales.¹¹ En el grupo de pacientes analizados, la prevalencia encontrada fue importante (97.7%), con un valor promedio de 205 mg/dl (rango de 135 a 454 mg/dl).

Entre los 96 pacientes con obesidad, el 43% indicó que consumía una dieta aterogénica (hipercalórica, alta en grasas saturadas e hidratos de carbono, con un elevado porcentaje de alimentos ultraprocesados que aportan grasas *trans*). El tejido adiposo visceral hipertrofiado se asocia con la presencia de inflamación de bajo grado¹ y es responsable de generar la resistencia a la insulina mediante la liberación de adipocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleuquina 6, que interfieren en la cascada de señalización de la insulina.¹² Además, se genera menor cantidad de adiponectina, que disminuye la sensibilidad a la insulina a nivel hepático y muscular. En este trabajo observamos que el 100% de los pacientes obesos con CR elevado tuvieron obesidad abdominal (perímetro abdominal $>$ percentil 97).

El incremento del CR es un fuerte factor de riesgo cardiovascular,¹⁴ y la bibliografía describe mayor prevalencia en personas con obesidad.⁵ En 2017, Varbo y col.¹³ observaron que los niveles de CR aumentaban a medida que lo hacía el IMC; una situación similar comunicaron recientemente Cordero y col. en 2023.¹⁴ Esto explicaría la baja prevalencia en los pacientes con peso adecuado (19.4%), que se asoció con la alteración del índice TG/HDLc (15.6%) y con la presencia de hipertrigliceridemia (14.5%), probablemente vinculado con el consumo frecuente de alimentos ultraprocesados como un hábito instalado. Por el contrario, en los pacientes obesos predominaron los biomarcadores que se correlacionan con insulinoresistencia, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) para estas variables, respecto del grupo control (Figura 3).

Cordero y col. describieron la existencia de una relación inversa entre la edad y el CR.¹⁴ Cuando este biomarcador se detecta en las primeras décadas de la vida, con o sin aumento del IMC, debe considerarse

como una alerta temprana de insulinoresistencia en la prevención primaria. No obstante, resulta necesario realizar mayor cantidad de estudios observacionales en la población pediátrica, para profundizar en el tema.

Dos trabajos publicados en 2023^{5,15} describieron la asociación significativa entre el incremento del índice TG/HDLc y los niveles de CR ≥ 30 mg/dl, tal como se observó en los grupos de nuestro estudio, con una diferencia estadísticamente significativa: 53.1% y 15.6%, respectivamente. Tapia y col.¹⁵ reportaron una correlación positiva entre el CR y el aumento del colesterol no HDL en pacientes adultos con diabetes tipo 2; si bien en nuestro trabajo la diabetes fue un criterio de exclusión, observamos que el 48.6% de los sujetos obesos también presentó aumento del colesterol no HDL.

Los niveles de CR aumentan tanto en ayunas como en la etapa posprandial, cuando la eficiencia de la lipoproteinlipasa se ve saturada frente a la lipólisis de las VLDL grandes de origen hepático y de los quilomicrones provenientes de la dieta, tal como ocurrió en el 43% de los pacientes que refirió el consumo de una dieta aterogénica. Esto se ve favorecido, además, porque la apoC III inhibe y reduce su captación, incrementando los niveles en sangre.¹⁶

En el estudio Copenhague se identificó que el CR o lipoproteínas remanentes resultaron ser responsables de la elevación del riesgo cardiovascular, porque no necesitan ser oxidadas para incorporarse a los macrófagos debido a su pequeño tamaño.^{15,17} Posteriormente en 2019, Varbo y col² describieron un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y relacionaron la presencia de niveles ≥ 60 mg con una mayor posibilidad de padecer enfermedad vascular periférica e infarto de miocardio a largo plazo.^{5,18} Si bien estos estudios fueron realizados en pacientes adultos, es importante tener en cuenta estas observaciones para planificar una estrategia eficaz de prevención desde la infancia.

El CR permite distinguir a pacientes con mayor riesgo ateroesclerótico.⁴ Tal como se observó en estudios de aleatorización mendeliana y en ensayos epidemiológicos^{1,19} en pacientes con obesidad, tanto el incremento de los TG como del CR en el

período posprandial se asociaron con mayor riesgo cardiovascular, independientemente de los niveles de LDLc o de la presencia de otros factores de riesgo.³ Ante esto, es importante destacar que del total de 349 niños con obesidad, los 96 pacientes analizados con CR ≥ 30 mg/dl tuvieron un riesgo aterogénico mayor en relación con los 253 que registraron concentraciones inferiores a 30 mg/dl.

En las guías de la ESC/EAS 2019 se destacó que cuando los niveles de TG son ≥ 200 mg/dl, el CR incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular, y la sola medición del LDLc lo subestima.^{8,20} En el grupo de pacientes analizados, el 34% presentaba TG ≥ 200 mg/dl, de los cuales el 84.8% tuvo niveles más elevados de CR, superiores a 40 mg/dl.

Por otra parte, el cálculo del colesterol no HDL resulta un buen indicador de la acumulación de CR y representa a todas las lipoproteínas con apoB.²¹ En presencia de hipertrigliceridemia, representa mejor la concentración de partículas aterogénicas que la sola valoración del LDLc. Es necesario considerar que los niveles elevados de TG generalmente no se presentan aislados, sino que se asocian con niveles disminuidos de HDLc y con la aparición de partículas de LDL pequeñas y densas. Estas tres variables forman la tríada aterogénica que suele registrarse en personas con obesidad, insulinoresistencia y diabetes tipo 2. Los TG elevados son responsables causales de la elevación del CR por estar estrechamente asociados con la disminución del HDLc, que determina el aumento del colesterol no HDL.²²

El estudio ACCORD ha demostrado que el CR resulta un biomarcador con valor pronóstico en pacientes con diabetes de tipo 2, tanto en lo referido a los niveles plasmáticos como a su variabilidad de un control a otro, dado que predice el riesgo aterogénico.⁴ No obstante, recientes estudios^{14,23} señalan que también podría ser válido para otros grupos de riesgo. Es fácil de calcular, no incrementa el gasto médico, y está al alcance de cualquier profesional que conozca el concepto y sepa interpretar la repercusión metabólica de su elevación. Según los expertos,^{1,3} puede ser útil en la práctica para identificar a los pacientes que necesitan un tratamiento más intensivo para reducir el riesgo y contribuye al desarrollo de enfoques preventivos o terapéuticos específicos, lo cual puede hacerse extensivo a la población pediátrica.

En 2022, Wocoski y col. postularon como imprescindible la estimación del CR y la valoración del nivel de TG como parte del estudio del perfil lipídico. Según lo reportado por otros autores, que no midieron directamente el CR^{25,26} y aplicaron el cálculo para valorarlo, coinciden que la ecuación utilizada ha demostrado proporcionar resultados confiables, a pesar de que puede estar influenciado por otros parámetros vinculados con el metabolismo lipoproteico.²⁷

Entre las limitaciones del trabajo debemos mencionar que no puede excluirse la posibilidad de sesgos debido al tamaño de la muestra y al hecho de que fue realizado en un único consultorio privado de atención pediátrica de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. No obstante, entre las fortalezas mencionamos la importancia de contar con un grupo control de referencia al realizar la evaluación comparativa y ser uno de los primeros estudios observacionales sobre el CR en pacientes pediátricos.

CONCLUSIONES

El aumento del CR se relacionó significativamente con la presencia de hipertrigliceridemia e insulinoresistencia y con factores de riesgo aterogénico, como la elevación del cociente TG/HDLc y el colesterol no HDL.

La comprensión de la fisiopatología y la estimación del CR en la infancia contribuye a implementar las medidas adecuadas, con enfoques preventivos y terapéuticos específicos.

Destacamos que el cálculo del CR en la consulta habitual, fortalece el abordaje de pacientes pediátricos con obesidad, alerta sobre el incremento del riesgo aterogénico en las primeras décadas de la vida y debe considerarse un objetivo de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nordestgaard B, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: Clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 37:1944-1958, 2016.
2. Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and risk of ischemic stroke in 112,512 individuals from the general population. *Ann Neurol* 85(4):550-559, 2019.
3. Castañer O, Pintó X, Subirana I, Amor AJ, Ros E, Hernáez Á, et al. Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 76(23):2712-2724, 2020.
4. Fu L, Tai S, Sun J, Zhang N, Zhou Y, Xing Z, et al. Remnant cholesterol and its visit-to-visit variability predict cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: findings from the ACCORD cohort. *Diabetes Care* 45(9):2136-2143, 2022.
5. Alirangues P, García Jiménez C, Jiménez Martínez C, Artiaga de la Barrera V, Sánchez Velázquez M, Cadaval Romero E, et al. Colesterol remanente como marcador de riesgo lipídico residual en un programa de rehabilitación cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 76 (Supl 1):280, 2023.
6. Wigdorovitz de Wikinski R, Schreier L, Berg G, Brites F, López G, González A, et al. Lipoproteínas de baja densidad y remanentes: diferentes mecanismos de oxidación y aterogénesis. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 44 (4):643-646, 2010.
7. Nordestgaard B, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 384:626-635, 2014.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41(1):111-188, 2020.
9. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre manejo de las dislipidemias en Pediatría. Comité de nutrición. *Arch Argent Pediatr* 113(2):177-186, 2015.
10. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 145:439-444, 2004.

11. Quezada A, Ponce G, Rodríguez A. Indicadores de resistencia insulínica y riesgo metabólico en población infantil. *Revista SAEGRE* 13(3):19-25, 2014.
12. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 5:150-159, 2009.
13. Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and myocardial infarction in normal weight, overweight, and obese individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem* 64:219-230, 2017.
14. Cordero A, Alvarez-Alvarez B, Escribano D, García-Acuña J, Cid-Álvarez B, Rodríguez-Mañero J, et al. Remnant cholesterol in patients admitted for acute coronary syndromes. *Eur J Prev Cardiol* 30(4):340-348, 2023.
15. Tapia C, Sonsini L. Prevalencia de remanentes de colesterol aumentado en pacientes diabéticos tipo 2. *Rev Methodo* 8(1):10-19, 2023.
16. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 41(1):99-109, 2020.
17. Jepsen A-MK, Langsted A, Varbo A, Bang LE, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Increased remnant cholesterol explains part of residual risk of all-cause mortality in 5414 patients with ischemic heart disease. *Clin Chem* 62(4):593-604, 2016.
18. Huang R, Lin Y, Ye X, Zhong X, Xie P, Li M, et al. Triglyceride–glucose index in the development of heart failure and left ventricular dysfunction: analysis of the ARIC study. *Eur J Prev Cardiol* 29:1531-1554, 2022.
19. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 298(3):299-308, 2007.
20. Carbajal C. Lipoproteínas: metabolismo y lipoproteínas aterogénicas. *Med Leg Costa Rica* 31(2):88-94, 2014.
21. López GI, Schreier LE. Armonización del estudio de lípidos en el laboratorio clínico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 53(4):459-468, 2019.
22. Chapman M, Ginsberg H, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano L, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 1(32):1345-1361, 2017.
23. Wilson P, Remaley A. Ischemic heart disease risk and remnant cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 79(24):2398-2400, 2022.
24. Wigdorovitz de Wikinski R, López G, Schreier L. Lipoproteínas ricas en triglicéridos y riesgo cardiovascular residual. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 56(4):427-432, 2022.
25. Li W, Huang Z, Fang W, Wang X, Cai Z, Chen G, et al. Remnant cholesterol variability and incident ischemic stroke in the general population. *Stroke* 53:1934-1941, 2022.
26. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol reclassifies risk of ischemic heart disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 79:2383-2397, 2022.
27. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol. *Eur Heart J* 34:1826-1833, 2013.
28. Pintó X, Fanlo M, Esteve V, Millán J, Blanco A, Mariano Blasco, et al. Colesterol remanente, riesgo vascular y prevención de la arteriosclerosis. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 35(4):206-217, 2023.

¿Qué hacer con la lipoproteína(a) en ausencia de elevación del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad?

What to do with lipoprotein(a) in the absence of elevated low-density lipoproteins cholesterol?

Dr. Emiliano Salmeri¹

¹Secretario Científico del Consejo de Cardiometabolismo, Sociedad Argentina de Cardiología (SAC); Director 2023 del Consejo de Epidemiología y Prevención Vascular, SAC; Miembro del Comité de Obesidad y Diabetes, Federación Argentina de Cardiología; Miembro del Consejo de Prevención Vascular, Sociedad Interamericana de Cardiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

CASO CLÍNICO

Paciente de 68 años, mujer; no tiene antecedentes cardiovasculares personales ni familiares, convive con hipotiroidismo adecuadamente tratado con levotiroxina 88 µg/día desde hace varios años. Hace ejercicio de baja intensidad cuatro veces por semana. Sus parámetros ponderales son: peso, 87.3 kg; talla, 1.53 m; índice de masa corporal (IMC), 37.29; cintura abdominal, 112 cm. Signos vitales: presión arterial (PA), 120/80 mm Hg; frecuencia cardíaca (FC), 80 lpm. La paciente trae los siguientes estudios complementarios realizados 11 meses antes de esta consulta:

Laboratorio: hemoglobinemia, 14.8 mg/dl; glucemia, 100 mg/dl; creatininemia, 0.85 mg/dl; uremia, 46 mg/dl; hepatograma, dentro de valores conservados; colesterolemia total (CT), 158 mg/dl; colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), 44 mg/dl; colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), 85 mg/dl; trigliceridemia (TGL), 144 mg/dl; apolipoproteína B (apoB), 83 mg/dl; lipoproteína(a) (Lp[a]), 240 mg/dl; proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus), 2.23 mg/l; razón albuminuria/creatininuria, 9.2; orina normal; perfil tiroideo normal.

Ecocardiograma Doppler: diámetros, espesores y motilidad ventricular izquierda conservados; sin valvulopatías; buena función biventricular; flujo transmitral con relajación prolongada; aurículas dentro de márgenes fisiológicos.

Doppler de vasos de cuello: sin evidencia de ateromatosis subclínica.

Al no tener acceso a un puntaje de calcio, se solicitó Doppler bifemoral, que también falló en demostrar presencia de lesiones. Se repitió el perfil lipídico, obteniéndose valores muy semejantes a los previos: CT, 167 mg/dl; LDLc, 88 mg/dl; HDLc, 49 mg/dl; TGL, 152 mg/dl; apoB, 86 mg/dl; Lp(a), 230 mg/dl; PCRus, 2.34 mg/l. Se estimó el riesgo utilizando la calculadora HEARTS, que arrojó riesgo moderado (6%).

DISCUSIÓN

Se trata de una paciente en prevención primaria, sin evidencia de ateromatosis subclínica, pero que presenta elevación de la Lp(a) por encima del percentil 95. En este sentido, valores tan elevados son particularmente relevantes en su contribución al riesgo cardiovascular. En efecto,

Correspondencia:
Emiliano Salmeri. E-mail: dremilianosalmeri@gmail.com

El autor no declara conflictos de interés.

resulta especialmente importante su influencia en el infarto de miocardio y la estenosis aórtica cuando el valor medido se encuentra por encima del percentil 75, para la insuficiencia cardíaca al situarse por encima del percentil 90, mientras que para muerte y accidente cerebrovascular cuando supera el percentil 95.¹⁻⁴ Por lo tanto, resulta pertinente discutir la conveniencia de iniciar medidas farmacológicas que se sumen al descenso de peso, pues indudablemente el riesgo real impresiona ser mayor que el riesgo estimado.

La primera arista a definir posiblemente se relacione con la conveniencia o no de iniciar tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS). Es conocido que la Lp(a) tiene semejanza con el plasminógeno, por lo que se estima que podría generar alteración en la fibrinólisis, elemento que hasta el momento no pudo ser probado *in vivo*. Sin embargo, más allá de esto, existe evidencia publicada de beneficio clínico por reducción del riesgo de enfermedad coronaria en grupos de pacientes con elevación de Lp(a) que usan AAS, derivada fundamentalmente de los estudios WHS,⁵ ARIC⁶ y ASPREE.⁷

El otro tema controvertido apunta a la conveniencia de iniciar o no tratamiento hipolipemiante en esta paciente, en especial teniendo en cuenta el bajo acceso que existe en nuestro medio a la aféresis o a los inhibidores de PCSK9. Si bien estos hipolipemiantes de aplicación subcutánea demostraron impacto en la disminución de Lp(a) en quienes más elevada la tienen, la evidencia de la cual se desprende involucra pacientes en prevención secundaria y, por ende, no aplican a nuestro caso. Por lo tanto, el tema pasa por definir la necesidad de prescribir tratamiento con estatinas, conociendo la controversia sobre la posibilidad de que aumenten el nivel de Lp(a); pero la evidencia reciente sugiere la neutralidad o muy escasa influencia de las estatinas sobre la determinación de Lp(a), alejando el aumento paradójico del riesgo cardiovascular por aumento de Lp(a).⁸ La relación inflamación/riesgo cardiovascular es un constitutivo central en el paradigma imperante que explica la aterosclerosis, como también es conocida la capacidad que tiene la Lp(a) para generarla merced a su capacidad de transportar en la superficie fosfolípidos oxidados.⁹ La paciente presenta dos mediciones con PCRus > 2 mg/l, que representaría un elemento más en la

posibilidad del inicio de estatinas, no para reducir la Lp(a), sino para impactar en todas las demás partículas portadoras de apoB y disminuir la velocidad de progresión aterosclerótica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) levels, LPA risk genotypes, elevated lipoprotein(a) levels, LPA risk genotypes, and increased risk of heart failure in the general population. *JACC Heart Fail* 4:78-87, 2016.
2. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J* 40:2760-2770, 2019.
3. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated lipoprotein(a) and risk of ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol* 74:54-66, 2019.
4. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di AE, Thompson A, White IR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 302:412-423, 2009.
5. Chasman DI, Shiffman D, Zee RY, Louie J, Luke M, Rowland C, et al. Polymorphism in the apolipoprotein(a) gene, plasma lipoprotein(a), cardiovascular disease, and low-dose aspirin therapy. *Atherosclerosis* 203:371-376, 2009.
6. Shiffman D, Chasman DI, Ballantyne CM, Nambi V, Devlin J, Boerwinkle E. Coronary heart disease risk, aspirin use, and apolipoprotein(a) 4399Met allele in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Thromb Haemost* 102:179-180, 2009.
7. Lacaze P, Bakshi A, Riaz M, Polekhina G, Owen A, Bhatia H, et al. Aspirin for primary prevention of cardio- & vascular events in relation to lipoprotein(a) genotypes. *J Am Coll Cardiol* 80:1287-1298, 2022.
8. de Boer LM, Oorthuys AOJ, Wiegman A, Langendam MW, Kroon J, Spijker R, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 29(5):779-792, 2022.
9. Leibundgut G, Scipione C, Yin H, Schneider M, Boffa MB, Green S, et al. Determinants of binding of oxidized phospholipids on apolipoprotein (a) and lipoprotein (a). *J Lipid Res* 54:2815-2830, 2013.

¿Cuál es el abordaje actual del síndrome de quilomicronemia familiar?

What is the current approach to familial chylomicronemia syndrome?

Dr. Juan Patricio Nogueira¹

¹Investigador Adjunto del CONICET; Cátedra de Metodología de la Investigación, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

Es un trastorno hereditario autosómico recesivo que se caracteriza por un déficit grave del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) de origen intestinal, conocido como quilomicron (QM). El catabolismo de las LRT depende principalmente de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL). Dicha enzima es responsable de la hidrólisis de triglicéridos (TG) en ácidos grasos libres; los TG pueden tener origen exógeno, o sea alimentario, o bien endógeno o hepático. El transporte de TG exógenos se realiza por intermedio del QM, que tiene a la apolipoproteína (apo)B48 como proteína constitutiva; en cambio, el transporte de TG endógenos se lleva a cabo por intermedio de una lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), que tiene a la apoB100 como apolipoproteína constitutiva.¹

Fisiológicamente, la LPL tiene mayor afección por el QM que por la VLDL, en gran parte debido a que la mayor parte del tiempo lo transcurrimos en las etapas posprandiales y posabsortivas. Comprendiendo esta regulación fisiológica, entendemos mejor que el déficit grave de LPL altera en primer lugar el catabolismo del QM, y en segundo término, el catabolismo de la VLDL. A su vez, la regulación de la actividad de LPL depende de 2 factores inhibidores y 4 factores activadores. En la familia de los factores activadores destacamos a la apoA5, la apoC2, el glicosilfosfatidilinositol anclado

a lipoproteína de alta densidad-proteína de unión 1 (GPIHBP1) y el factor 1 de maduración de lipasas (LMF1); dentro del grupo de factores inhibidores encontramos a la apoC3 y a la proteína similar a la angiopoyetina tipo 3 (ANGPTL3).²

Los genes más frecuentemente afectados en el síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) son mutaciones con pérdida de sentido, corresponden a la LPL-1 y a la familia de activadores como: *APOC2*, *APOAV*, *LMF-1*, *GPIHBP-1*. Sin embargo, en cerca del 30% de los pacientes no se encuentra la variante causal.³

Entre las manifestaciones clínicas más características, podemos destacar: xantomatosis eruptiva del tronco y las extremidades, lipemia retinalis, dolor abdominal recurrente, pancreatitis aguda o recurrente y hepatoesplenomegalia. Además de estos signos y síntomas, el SQF puede ir acompañado de otras manifestaciones como esteatosis hepática, alteraciones gastrointestinales, trastornos cognitivos, pérdida de la memoria, confusión, fatiga, neuropatía periférica, alteraciones hematológicas (hiperviscosidad sanguínea, hemólisis, anomalías en el recuento de plaquetas con trombocitosis y trombocitopenia) y complicaciones psicosociales (ansiedad, depresión, deterioro de la calidad de vida, riesgo de exclusión profesional y social). Todos estos síntomas son explicados en gran parte por la acumulación de QM; esta fracción lipídica, al tener menor densidad, tiene a su vez mayor tamaño, lo que explica que se aumente la viscosidad sanguínea por su acumulación.

¿QUÉ PARÁMETROS PERMITEN DIFERENCIAR EL SQF DEL SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA MULTIFACTORIAL?

Entre estos síntomas, la pancreatitis es más característica o representativa del SQF. Un estudio de cohorte francés mostró una prevalencia de pancreatitis aguda del 50% en 30 pacientes con SQF (vs. 0% en el grupo control) y del 20% en 124 pacientes con síndrome de quilomicronemia multifactorial (SQM) (vs. 0.3% en el grupo control).⁴

La relación entre el SQF y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica no se comprende completamente. En el SQF, la aterosclerosis prematura parece poco frecuente, a diferencia del SQM en el que coexisten otras alteraciones lipídicas proaterogénicas. En una serie francesa, durante un seguimiento de 10 años, el grupo con SQM mostró un riesgo 10 veces mayor de ser hospitalizado por enfermedad cardiovascular, en comparación con el grupo control. Dichos hallazgos no se observaron en el grupo con SQF. Se ha visto que ciertas variables clínicas, como el índice de masa corporal (IMC) < 26 kg/m², las lipoproteínas de baja densidad (LDL) < 40 mg/dl o el inicio de la diabetes posterior al diagnóstico de un evento lipídico, son muy útiles para orientar el diagnóstico, actuando como parámetros de ajuste en casos dudosos.⁵

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

¿QUÉ UTILIDAD CLÍNICA TENDRÍA LA UTILIZACIÓN DEL PUNTAJE DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

Debido a que en la presentación clínica del SQF y del SQM se superponen en gran medida e incluyen pancreatitis aguda, dolor abdominal inexplicable, hepatoesplenomegalia, fatiga o alteraciones mentales, y a que algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos, puede haber un retraso de varios años desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico formal de SQF. El método de

referencia (*gold standard*) para diferenciar entre SQF y SQM es la prueba genética para los genes implicados en el SQF, pero esto es lento y costoso. Existe disponibilidad limitada de pruebas genéticas en los recursos del sistema sanitario. Esto puede retrasar el diagnóstico oportuno de SQF, lo que, en consecuencia, lleva a un retraso en la introducción de la terapia hipolipemiente.⁶ En 2018, un comité internacional de expertos propuso el diagnóstico de SQF mediante la aplicación de un puntaje que incorpora 8 parámetros clínicos/biológicos, y diferenciar entre SQF y SQM.⁷ representa una herramienta para identificar a los pacientes con un fenotipo de SQF; de esta forma, el comité propuso una puntuación de corte de 10 puntos para ayudar a diferenciar entre SQF y SQM, con sensibilidad y especificidad del 88% y el 85%, respectivamente, sobre la base de un grupo de pacientes caucásicos de Francia, Italia y Canadá, con predominio de la variante del gen LPL causal de SQF. A pesar de su utilidad potencial, la puntuación de SQF requiere una validación rigurosa que abarque una población divergente, incluido un grado variable de gravedad de la enfermedad, antecedentes étnicos y un perfil genético versátil para garantizar su fiabilidad y reproducibilidad. En un reciente trabajo inglés se validó el puntaje con 75 pacientes con SQF y 76 con SQM. En el umbral de puntuación SQF recomendado de 10 puntos, la sensibilidad y especificidad de este puntaje en la población del Reino Unido fueron del 96% y del 75%, respectivamente. El análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) arrojó un área bajo la curva (ABC) de 0.88.⁸

¿QUÉ UTILIDAD TIENE LA MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LPL?

Par establecer la actividad de LPL se puede medir la actividad in vitro de la enzima LPL en plasma posheparínico por método radiométrico, accesible a laboratorios especializados. Debido a que el método utiliza dos sueros activadores con apoCII y apoAIV, este método puede, a la vez, detectar la deficiencia de apoCII y apoAIV como posible causa del SQF. La determinación es específica, aunque en varios casos de hipertrigliceridemia grave la actividad de LPL no disminuye, lo cual sugiere que la causa podría residir en sus reguladores y no en la enzima misma. En un trabajo español reciente, teniendo en cuenta una buena relación de sensibilidad y especificidad, los resultados apuntan a un valor de

corte de 25.1 mU/ml.⁹ La actividad de LPL en las cohortes de SQF y de SQM no se superponen en absoluto; las medianas de actividad de LPL en los grupos de SQM son al menos 35 veces mayores que las medianas en los grupos de SQF. Se ha tomado como valor de corte un 20% de la actividad de LPL como valor diagnóstico para el SQF. En pacientes con alta sospecha de SQF y en los cuales no se encuentra la confirmación genética, la actividad de LPL es determinante para el diagnóstico de SQF.

¿CUÁL SERÍA EL ALGORITMO DE ABORDAJE DEL SQF?

Consideramos que existe hipertrigliceridemia grave a partir de valores de TG > 885 mg/dl. En relación con el diagnóstico de SQF, recomendamos usar el puntaje de SQF, dado que con valores > 10 existe alta probabilidad de llegar al diagnóstico. El análisis genético es necesario y confirmatorio, aunque no excluyente de diagnóstico de SQF; se recomienda usar el panel de genes candidatos, como *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1* y *GPIHBP1*. Entre las complicaciones más graves del SQF se encuentran la pancreatitis aguda y la pancreatitis recurrente; no existe un umbral definido del valor de TG predictor de pancreatitis, pero niveles de TG superiores a 1000 mg/dl son de alto riesgo. Existen variables clínicas en las que podemos apoyarnos con el fin de facilitar el diagnóstico de SQF, principalmente en casos dudosos, como ser IMC < 26 kg/m², colesterol asociado con LDL (LDLc) < 40 mg/dl e inicio de diabetes posterior al diagnóstico del evento lipídico; por lo tanto, recomendamos el uso de dichos parámetros clínicos. En casos dudosos, se recomienda la medición de la actividad de LPL; cuando esta es < 20%, es confirmatoria de SQF.

La primera medida higiénico-dietética en pacientes con SQF es la restricción del consumo de grasas a menos de 20 g/día; si bien es eficaz, se dificulta su mantenimiento en el tiempo. El uso de fibratos y omega-3 es necesario para distinguir la respuesta entre las dos grandes etiologías: SQF vs. SQM, dado que generalmente en la primera existe una hiporrespuesta absoluta, con un descenso del nivel de TG < 20%; en la segunda, en cambio, se obtienen respuestas > 20%. El tratamiento definitivo debe ser el oligonucleótido antisentido apoCIII (volanesorsen) debido a la eficacia en la reducción de los valores de TG > 70% y de los eventos de pancreatitis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 41(1):99-109c, 2020.
2. Wen Y, Chen YQ, Konrad RJ. The regulation of triacylglycerol metabolism and lipoprotein lipase activity. *Adv Biol* 6(10):e2200093, 2022.
3. Goldberg RB, Chait A. A comprehensive update on the chylomicronemia syndrome. *Front Endocrinol* 11:593931, 2020.
4. Belhassen M, Van Ganse E, Nolin M, Bérard M, Bada H, Bruckert E, et al. 10-year comparative follow-up of familial versus multifactorial chylomicronemia syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 106(3):e1332-e1342, 2021.
5. Gallo A, Béliard S, D'Erasmus L, Bruckert E. Familial chylomicronemia syndrome (FCS): recent data on diagnosis and treatment. *Curr Atheroscler Rep* 22(11):63, 2020.
6. Jones A, Peers K, Wierzbicki AS, Ramachandran R, Mansfield M, Dawson C, et al. Long-term effects of volanesorsen on triglycerides and pancreatitis in patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS) in the UK Early Access to Medicines Scheme (EAMS). *Atherosclerosis* 375:67-74, 2023.
7. Moulin P, Dufour R, Aversa M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 275:265-272, 2018.
8. Bashir B, Kwok S, Wierzbicki AS, Jones A, Dawson C, Downie P, et al. Validation of the familial chylomicronaemia syndrome (FCS) score in an ethnically diverse cohort from UK FCS registry: Implications for diagnosis and differentiation from multifactorial chylomicronaemia syndrome (MCS). *Atherosclerosis* 391:117476, 2024.
9. Rioja J, Ariza MJ, Benítez-Toledo MJ, Espíldora-Hernández J, Coca-Prieto I, Arrobas-Velilla T, et al. Role of lipoprotein lipase activity measurement in the diagnosis of familial chylomicronemia syndrome. *J Clin Lipidol* 17(2):272-280, 2023.

Eficacia y seguridad del ácido bempedoico en pacientes con y sin diabetes: análisis preespecificado del estudio CLEAR OUTCOMES

Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR OUTCOMES study

Dr. Walter Masson¹

¹Médico, Jefe de Prevención Cardiovascular, Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Recientemente se ha publicado un subanálisis preespecificado del ensayo clínico CLEAR OUTCOMES.¹ El trabajo original² (n = 13 970, mediana de seguimiento: 40.6 meses) fue un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, que incluyó pacientes de 18 a 85 años con alto riesgo cardiovascular (con antecedentes cardiovasculares o en prevención primaria con alto riesgo cardiovascular), intolerantes a las estatinas (dos o más estatinas en cualquier dosis o una estatina en cualquier dosis y no estar dispuesto a intentar una segunda estatina). El nivel promedio basal de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) fue de 139 mg/dl en ambos grupos. Después de seis meses, la reducción del LDLc fue mayor con el ácido bempedoico que con el placebo (diferencia 29.2 mg/dl, 21.1%). La incidencia del criterio de valoración primario (eventos cardiovasculares graves) fue significativamente menor en el grupo que recibió ácido bempedoico, en comparación con el grupo placebo (11.7% vs. 13.3%; *hazard ratio* [HR] = 0.87; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.79 a 0.96; p = 0.004).

En este reporte, realizado por Ray y col., se analizaron los datos considerando la presencia o ausencia de

diabetes en la población. En total, se analizaron 6373 pacientes con diabetes (45.6%), 5796 (41.5%) con prediabetes y 1801 (12.9%) con normogluceemia.

A los 6 meses, el ácido bempedoico redujo el LDLc en un rango de 24% a 26% y el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (colesterol no HDL) en un rango de 19% a 21%, con cambios porcentuales similares en los individuos con o sin diabetes (p < 0.001 a favor del ácido bempedoico vs. placebo dentro de cada estrato). Asimismo, la proteína C-reactiva de alta sensibilidad se redujo con el uso de ácido bempedoico en todos los estratos (-24.9% en sujetos con diabetes, -25.7% en aquellos con prediabetes y -19.4% en quienes tenían normogluceemia). Los pacientes con diabetes tuvieron una reducción significativa del criterio de valoración primario de eventos cardiovasculares graves con el uso de ácido bempedoico (HR = 0.83; IC 95%: 0.72 a 0.95; reducción del riesgo absoluto de 2.4%), en comparación con el placebo, sin evidencia estadísticamente significativa de modificación del efecto entre los estratos glucémicos (p para la interacción = 0.42). No hubo diferencias en la aparición de efectos adversos entre los pacientes con o sin diabetes. Se destaca, además, un efecto neutro

sobre la aparición de nuevos casos de diabetes en la población que, al inicio del estudio, no tenía esta enfermedad.

Los autores concluyen que el perfil de eficacia y seguridad cardiometabólica del ácido bempedoico lo convierte en una opción clínica para personas con y sin diabetes.

COMENTARIO

El ácido bempedoico es un profármaco de administración oral que, al igual que las estatinas, actúa inhibiendo la biosíntesis del colesterol.³ Su eficacia lipídica ha sido demostrada en un gran número de ensayos clínicos. La reducción aproximada en los niveles de LDLc varía entre 17% y 28%, observándose, además, un efecto antiinflamatorio.⁴ A diferencia de las estatinas, su uso no se asocia con miopatía. El beneficio cardiovascular del ácido bempedoico, al menos en pacientes de alto riesgo cardiovascular intolerantes a las estatinas, ha sido demostrado recientemente.²

Este tratamiento ha sido aprobado como complemento de la dieta y las estatinas, solo o en combinación con ezetimibe, en pacientes con hipercolesterolemia, dislipidemia mixta o intolerancia a las estatinas. Nuevas recomendaciones también sugieren su uso como medicamento alternativo en individuos de alto riesgo cardiovascular o con un nivel de LDLc muy elevado, cuando no se alcanzan con otros hipolipemiantes los objetivos lipídicos establecidos por las guías.⁵

El estudio publicado por Ray y col. aporta información muy importante. La eficacia lipídica y el efecto antiinflamatorio del ácido bempedoico en los pacientes con diabetes había sido comunicada previamente.⁶ Del mismo modo, conocíamos la “no asociación” entre el uso de ácido bempedoico y la aparición de nuevos casos de diabetes.⁷

Sin embargo, la información del beneficio cardiovascular de este fármaco en la población con diabetes es nueva y clínicamente relevante. Debido a que los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo absoluto de eventos cardiovasculares, obtienen mayores beneficios absolutos con una mayor reducción del LDLc. Es importante remarcar

que las estatinas siguen siendo la piedra angular del tratamiento hipolipemiante en los pacientes con diabetes; de ninguna manera el ácido bempedoico viene a reemplazar a las estatinas. Sin embargo, el artículo analizado demuestra que los pacientes con diabetes e intolerancia a las estatinas (aunque un grupo pequeño de sujetos recibió bajas dosis de estas últimas) tienen un claro beneficio cardiovascular al recibir ácido bempedoico. Esta evidencia se suma a la información ya conocida sobre el beneficio cardiovascular de otros agentes no estatínicos en la población con diabetes, como el ezetimibe o los inhibidores de la PCSK9.^{8,9}

Las próximas guías de práctica clínica deberán considerar estos nuevos datos al momento de sugerir las recomendaciones para el manejo del riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, Louie MJ, Brennan D, Lincoff AM, Nissen S; CLEAR OUTCOMES Committees and Investigators. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 12(1):19-28, 2024.
2. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 388(15):1353-1364, 2023.
3. Ruscica M, Banach M, Sahebkar A, Corsini A, Sirtori CR. ETC-1002 (Bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from preclinical studies to phase 3 trials. *Expert Opin Pharmacother* 20(7):791-803, 2019.
4. Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A, Molinero G. Effect of bempedoic acid on atherogenic lipids and inflammation: a meta-analysis. *Clin Investig Arterioscler* 33(3):117-126, 2021.
5. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Covington AM, DePalma SM. 2022 ACC Expert consensus decision pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Solution

Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 80(14):1366-1418, 2022.

6. Masson W, Barbagelata L, Lobo M, Nogueira JP. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes. *Rev Clin Esp (Barc)* 222(4):251-253, 2022.

7. Masson W, Lobo M, Lavalle-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.

8. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:941-950, 2017.

9. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špínar J, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 137:1571-1582, 2018.

¿Alcanzamos las metas lipídicas en los pacientes con enfermedad arterial de miembros inferiores?

Do we achieve lipid goals in patients with lower extremity arterial disease?

Dr. Fernando Garagoli¹

¹Coordinador de la Unidad de Enfermedad Vasculiar Periférica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El artículo *Secondary prevention in lower extremity artery disease patients: Lipid-lowering therapy and long-term guideline adherence*, de Mueller y col.,¹ describe un estudio retrospectivo que incluyó 400 pacientes con enfermedad arterial de miembros inferiores (EAMI) y un valor de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) > 100 mg/dl, que fueron internados o tratados ambulatoriamente en el Hospital Universitario de Muenster (Alemania), entre enero de 2017 y febrero de 2020.

Este estudio evaluó la implementación de las recomendaciones de las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS)² en cuanto a metas lipídicas (objetivo de LDLc < 55 mg/dl) y la adhesión al ajuste del tratamiento durante el seguimiento.

La edad promedio de la población fue de 68 años. El 63% eran hombres, mientras que la prevalencia de diabetes y obesidad fue del 29% y 22%, respectivamente. En relación con la forma de presentación clínica de la EAMI, la mayoría eran claudicadores (70%), mientras que el 30% restante se presentó como isquemia crónica que amenaza el miembro.

A pesar de que las estatinas fueron prescritas en un 93% de los pacientes, incluyendo un 77% con regímenes de dosis de alta intensidad, solo un 18% alcanzó la meta de LDLc recomendada. Por otro lado, ezetimibe se indicó solo en el 28% de

los individuos al finalizar el seguimiento de este estudio. Un punto interesante a remarcar es que aquellos bajo tratamiento combinado fueron los que significativamente alcanzaron las metas de LDLc.

Con respecto a las medidas no farmacológicas, solo un 18% recibió recomendaciones sobre hábitos alimentarios.

En cuanto a los eventos cardiovasculares durante el seguimiento (mediana de 564 días), se observó con mayor frecuencia la reintervención vascular periférica (28%). La progresión de enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular ocurrió en el 14% de los casos, mientras que la tasa de mortalidad fue del 7%.

Los autores concluyen que es fundamental lograr un abordaje holístico que incluya un adecuado tratamiento farmacológico (priorizando el uso de estatinas de alta intensidad, y considerando la combinación con ezetimibe cuando las metas lipídicas no se cumplan) y cambios de hábitos en lo que respecta a la dieta y la actividad física, con el objetivo de reducir los eventos cardiovasculares.

COMENTARIO

Considerando todo el espectro de la enfermedad aterosclerótica, los pacientes con EAMI representan el subgrupo con mayor riesgo cardiovascular.³ Asimismo, existe evidencia sólida de que la reducción del LDLc se asocia con menor mortalidad y eventos isquémicos en esta población.⁴ Por lo

tanto, es fundamental poner en práctica todas las herramientas con las que contamos para lograr una efectiva prevención secundaria. Sin embargo, continuamos fallando en los objetivos terapéuticos a alcanzar en estos pacientes. Tal como describe el trabajo de Mueller y col., la tasa de individuos tratados con estatinas en dosis de alta intensidad, o incluso la combinación con otros fármacos hipolipemiantes, continúa siendo subóptima, y esto termina impactando en el incumplimiento de las metas lipídicas planteadas en estos pacientes de muy alto riesgo cardiovascular.

Esta problemática presenta múltiples aristas a abordar. En primer lugar, existe evidencia de menor reconocimiento de la EAMI en la atención médica, lo que indefectiblemente conlleva a un tratamiento subóptimo. En este sentido, en el estudio PARTNERS se observó que solo el 49% de los médicos que atendían a pacientes con EAMI tenían presente este diagnóstico.⁵ En segundo lugar, existe una disparidad significativa en las medidas de prevención secundaria (tanto farmacológicas como no farmacológicas) tomadas en pacientes con EAMI y en los individuos con enfermedad coronaria o con antecedente de isquemia cerebral. Esto se ha reflejado en el registro REACH, que incorporó a más de 68 000 individuos, en el que el control de los factores de riesgo cardiovascular clásicos se alcanzó en menor medida en los pacientes con EAMI.³ Este panorama también se observa en el escenario clínico posrevascularización, donde el cardiólogo es el que realiza el seguimiento en la mayoría de los pacientes coronarios, situación que no sucede en el caso de los sujetos con enfermedad vasculares periférica. En este sentido, se ha reportado que los cardiólogos adhieren más a las recomendaciones de las guías de práctica médica y prescriben regímenes hipolipemiantes más intensivos que otros especialistas, lo que podría favorecer el menor alcance de metas lipídicas en individuos con EAMI revascularizados.⁶ En tercer lugar, está demostrado que los pacientes con enfermedad coronaria tienen mejor adhesión al tratamiento con estatinas que los individuos con EAMI.

Esto puede ser el resultado de un concepto erróneo entre los pacientes, e incluso entre algunos médicos, de que la EAMI conlleva a menor riesgo de eventos cardiovasculares que la enfermedad coronaria.⁷

Por lo expuesto anteriormente, es fundamental establecer equipos de trabajo multidisciplinarios, concentrando los esfuerzos en una buena comunicación con el objetivo de educar y concientizar a los pacientes acerca de su propia enfermedad, dado que existe evidencia sólida que demuestra que alcanzar las metas lipídicas se asocia con menor riesgo de eventos cardiovasculares.²

BIBLIOGRAFÍA

1. Mueller L, Engelbertz C, Reinecke H, Freisinger E, Malyar NM, Meyborg M, et al. Secondary prevention in lower extremity artery disease patients: lipid-lowering therapy and long-term guideline adherence. *J Clin Med* 11(22):6838, 2022.
2. 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(1):111-188, 2020.
3. Cacoub PP, Abola MTB, Baumgartner I, Bhatt DL, Creager MA, Liao CS, et al. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis* 204(2):e86-92, 2009.
4. Belch JJE, Brodmann M, Baumgartner I, Binder CJ, Casula M, Heiss C, et al. Lipid-lowering and anti-thrombotic therapy in patients with peripheral arterial disease: European Atherosclerosis Society/ European Society of Vascular Medicine Joint Statement. *Atherosclerosis* 338:55-63, 2021.
5. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 286(11):1317-1324, 2001.
6. McDermott MM, Mehta S, Ahn H, Greenland P. Atherosclerotic risk factors are less intensively treated in patients with peripheral arterial disease than in patients with coronary artery disease. *J Gen Intern Med* 12(4):209-215, 1997.
7. Pereg D, Neuman Y, Elis A, Minha S 'ar, Mosseri M, Segev D, et al. Comparison of lipid control in patients with coronary versus peripheral artery disease following the first vascular intervention. *Am J Cardiol* 110(9):1266-1269, 2012.

Reglamento de publicaciones

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

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

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

SECCIÓN I

a) Tipo de estudios

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

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

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

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

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

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

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

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

b) Duplicación de una publicación

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

c) Privacidad de los pacientes

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

d) Autoría

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

e) Arbitraje

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

SECCIÓN II

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Carta de presentación

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

Manuscrito

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

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

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

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