

Revista Argentina de
LÍPIDOS

Volumen 9 - Número 3 | AÑO 2025

Quilomicronemia autoinmune de evolución inusual

Dr. Santiago M. Villagra, Dra. Lucía Chiarveti, Dra. Fabiana Masjoan

Caracterización clínico-bioquímica en pacientes con hipertrigliceridemia grave en la población de Asunción

Dr. Federico del Puerto, Dr. Juan Patricio Nogueira

Proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3): de la fisiopatología al posicionamiento como objetivo terapéutico en el tratamiento de las dislipidemias

Dr. Walter Masson, Mariano Giorgi, Dr. Juan Patricio Nogueira

Implicancia clínica y metabólica de la Lp(a) en el embarazo

Dra. Paula Anabella Fernández, Dra. María Romera, Dra. Silvina Cuartas

Nuevo documento de opinión de expertos sobre la incorporación de la terapia combinada en los algoritmos de tratamiento para el abordaje de la dislipidemia

Dr. Walter Masson

3

Volumen 9
Año 2025

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	61	Dr. Juan Patricio Nogueira
CASO CLÍNICO I	62	Quilomicronemia autoinmune de evolución inusual <i>Dr. Santiago M. Villagra, Dra. Lucía Chiarvetti, Dra. Fabiana Masjoan</i>
ARTÍCULO ORIGINAL	65	Caracterización clínico-bioquímica en pacientes con hipertrigliceridemia grave en la población de asunción <i>Dr. Federico del Puerto, Dr. Juan Patricio Nogueira</i>
REVISIÓN I	75	Proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3): de la fisiopatología al posicionamiento como objetivo terapéutico en el tratamiento de las dislipidemias <i>Dr. Walter Masson, Mariano Giorgi, Dr. Juan Patricio Nogueira</i>
REVISIÓN II	81	Implicancia clínica y metabólica de la Lp(a) en el embarazo <i>Dra. Paula Anabella Fernández, Dra. María Romera, Dra. Silvina Cuartas</i>
ACTUALIZACIÓN	90	Nuevo documento de opinión de expertos sobre la incorporación de la terapia combinada en los algoritmos de tratamiento para el abordaje de la dislipidemia <i>Dr. Walter Masson</i>

Revista Argentina de Lípidos

Vol. 9 N° 3, Año 2025

Propietario Editor Responsable

Sociedad Argentina de Lípidos

Directores

Juan Pablo Nogueira
Walter Masson

Domicilio legal

Ambrosio Olmos 820, (X5000JGQ)

Ciudad de Córdoba, Argentina

Tel.: 351-400-0000

E-mail: info@lipidos.org.ar

ISSN 2545-837X

Edición: noviembre 2025

Ciudad de Córdoba

Editada por

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

www.siicalud.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.

Estimados Lectores

En este, nuestro tercer número del volumen noveno de la *Revista Argentina de Lípidos*, contamos con un caso clínico, un artículo original, dos revisiones narrativas y una actualización bibliográfica.

En el caso clínico, se analiza a una paciente con hipertrigliceridemia grave asociada con una probable autoinmunidad contra la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), o de su activador, la proteína transportadora GPIHBP-1. En esta paciente, se realizó el panel genético del síndrome de quilomicronemia familiar, que evidenció mutación homocigota de la apolipoproteína A-V (ApoA5), y se midió la actividad de la LPL, que estuvo disminuida. Debido al diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), esta paciente comenzó a recibir tratamiento con rituximab, lo cual redujo los niveles de triglicéridos a valores normales.

En el artículo original, contamos con un trabajo descriptivo sobre la caracterización clínico-bioquímica de los pacientes con hipertrigliceridemia grave en la población de Asunción (Paraguay). Se tomó como criterio de selección a los pacientes con triglicéridos > 880 mg/dl; en esa población, se analizaron aquellos pacientes con un *score* de Moulin > 8 vs. < 8. Dentro de las características evaluadas, se encontró un menor índice de masa corporal (IMC) y un menor nivel de lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL) en pacientes con *score* > 8; en esta población con sospecha de quilomicronemia familiar, se analizaron los genes candidatos y se encontró heterocigosis en la LPL, la ApoA5 y la ApoE.

En relación con la primera revisión titulada *Proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3): de la fisiopatología al posicionamiento como objetivo terapéutico en el tratamiento de las dislipidemias* analizamos la fisiología de proteína angiopoyetina 3 (ANGPTL3) interpretando el efecto fisiológico que tiene sobre la secreción de ApoB y sobre el catabolismo de receptores no clásicos de LDL. Asimismo, presentamos los grandes ensayos clínicos con el uso de evinacumab y también la farmacocinética y la farmacodinamia de la molécula.

Respecto de la segunda revisión *Implicancia clínica y metabólica de la Lp(a) en el embarazo* sabemos que la Lp(a) elevada durante la gestación puede contribuir a la disfunción endotelial y los eventos adversos; este parámetro se propone como biomarcador útil para identificar embarazos con riesgo metabólico y cardiovascular. Se recomienda la medición de la Lp(a) en embarazos con riesgo elevado debido a su potencial impacto en la morbimortalidad materna, el pronóstico perinatal y el riesgo cardiovascular futuro. Las mujeres embarazadas con Lp(a) elevada deberían ser controladas por un equipo multidisciplinario para una monitorización y un plan de abordaje individualizado.

Por último, presentamos una actualización bibliográfica referida a las nuevas guías europeas sobre el abordaje de la dislipidemia. Como características particulares, se incorporan el uso del ácido bempedoico, el inclisiran, la lomitapida y el evinacumab, todos estos fármacos para su uso en hipercolesterolemia. En lo que respecta a la hipertrigliceridemia, se incorporan fármacos como el icopentanoato de etilo, el volanesorsén, el olezarsén y el plozazirán, siendo estas tres últimos inhibidores de la ApoC3.

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

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

Quilomicronemia autoinmune de evolución inusual

Autoimmune chylomicronemia with unusual evolution

Dr. Santiago M. Villagra^{1,3}, Dra. Lucía Chiarvetti², Dra. Fabiana Masjoan^{2,3}

¹ Hospital José María Cullen, Santa Fe, Argentina

² Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias CEMAFE, Santa Fe, Argentina

³ Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino de 43 años, extabaquista (20 paquetes/año), presentó menarca tardía a los 17 años y menopausia precoz a los 35 años; tuvo tres hijos y pérdidas gestacionales recurrentes.

Antecedentes familiares

- Padre con insuficiencia renal crónica (IRC) presuntamente hipertensiva, infarto agudo de miocardio (IAM) antes de los 55 años y fallecimiento a los 61 años.
- Madre sana.
- Hermano con enfermedades graves como diabetes autoinmune latente del adulto (LADA, por su sigla en inglés) y cardiopatía isquémica.
- No se registran antecedentes familiares de dislipidemia grave ni de quilomicronemia.

A los 9 años, la paciente tuvo un episodio de pancreatitis aguda, y a los 13 años, se documentó por primera vez hipertrigliceridemia grave. Se plantea como diagnóstico probable una quilomicronemia familiar. Posteriormente, presenta nuevos episodios de pancreatitis aguda grave a los 19, 35 y 42 años.

A los 38 años se le diagnostica anemia hemolítica autoinmune y al año siguiente se realiza el

diagnóstico de diabetes (DBT), atípica en su comportamiento, sin sobrepeso, controlada exclusivamente con dieta. A los 40 años se confirma el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES). Un estudio genético para dislipidemias graves revela la presencia de una variante homocigota de ApoA5, considerada de significación incierta o no patogénica. La paciente presenta un índice de masa corporal bajo (IMC 20.4) y antecedentes de lesiones similares a xantomas eruptivos; además, presenta esteatosis hepática.

Durante décadas, la paciente presentó niveles muy variables de triglicéridos, con cifras que oscilaron entre 400 y más de 8000 mg/dl, sin una clara correlación con la adhesión al tratamiento o factores precipitantes. A partir del diagnóstico de anemia hemolítica, los valores más elevados de triglicéridos y los episodios de dolor abdominal se correlacionaron temporalmente con anemia grave secundaria a eventos de hemólisis aguda. El último cuadro de pancreatitis grave coincidió con una crisis hemolítica, lo cual sugiere mayor actividad autoinmune como causa común de las dos patologías. Sin embargo, tras el diagnóstico de LES y la probable exposición a rituximab, los niveles de triglicéridos descendieron en forma sostenida, estabilizándose en valores normales ($\sim 100 \pm 20$ mg/dl) por primera vez desde su infancia. Actualmente, la paciente recibe tratamiento con carvedilol, aspirina, vitamina D e hidroxycloquina. No se

Correspondencia:

Santiago M. Villagra: maurisantiago83@gmail.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

han registrado nuevos episodios de pancreatitis. Estudios complementarios recientes revelaron actividad reducida de lipoproteína lipasa (LPL) y una electroforesis de lipoproteínas sin presencia de quilomicrones. No se dispone localmente de medición de anticuerpos anti-LPL ni anti-GPIHBP1.

El cuadro se interpretó como una quilomiconemia autoinmune, de diagnóstico presuntivo, dado el contexto de enfermedades autoinmunes múltiples, el antecedente de dislipidemia grave desde la niñez sin explicación genética clara, la evidencia de actividad reducida de LPL, sin presencia de quilomicrones, y una respuesta llamativamente favorable posterior al inicio del tratamiento inmunomodulador.

DISCUSIÓN

El caso presentado reúne una serie de elementos que permiten postular el diagnóstico de quilomiconemia autoinmune, una forma rara de dislipidemia caracterizada por la presencia de autoanticuerpos contra la LPL o su proteína transportadora GPIHBP1, que impiden la hidrólisis de los quilomicrones y conducen a hipertrigliceridemia grave. A diferencia de la quilomiconemia familiar monogénica, esta entidad se asocia frecuentemente con enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune o síndrome antifosfolípido, entre otras.

La paciente comenzó con hipertrigliceridemia y pancreatitis aguda a edad pediátrica, lo cual suele sugerir una forma monogénica. Sin embargo, el estudio genético no reveló variantes patogénicas conocidas y solo identificó una variante homocigota en ApoA5, cuyo significado clínico permanece incierto. Este hallazgo, junto con la ausencia de antecedentes familiares directos de dislipidemia grave, plantea la posibilidad de un fenotipo mixto o multifactorial, donde la predisposición genética leve se combina con factores adquiridos o inmunitarios. Uno de los hallazgos más llamativos de este caso es la normalización sostenida de los niveles de triglicéridos tras el diagnóstico de lupus y la probable administración de rituximab. Este fenómeno ha sido descrito en la literatura como un marcador indirecto de dislipidemia autoinmune, ya que la inmunosupresión dirigida contra células B

(como el rituximab) ha demostrado inducir remisión bioquímica en pacientes con quilomiconemia autoinmune confirmada por anticuerpos anti-LPL o anti-GPIHBP1. En este caso, la imposibilidad de confirmar estos anticuerpos no impide sostener el diagnóstico, dado el contexto clínico, la respuesta terapéutica y la evidencia de actividad reducida de LPL, sin presencia de quilomicrones en la electroforesis. A su vez, la evolución de la paciente revela que los episodios de pancreatitis graves ocurrieron predominantemente en la adultez joven, coincidiendo con picos extremos de triglicéridos y posiblemente con momentos de mayor actividad autoinmune no diagnosticada. La asociación con DBT atípica, controlada sin tratamiento farmacológico, también ha sido reportada en algunos casos de dislipidemias graves o de lupus con compromiso pancreático.

CONCLUSIÓN

Este caso subraya la necesidad de considerar formas adquiridas de quilomiconemia en pacientes con hipertrigliceridemia grave de etiología no aclarada, especialmente en presencia de enfermedades autoinmunes. La sospecha clínica, la medición de actividad enzimática de LPL y la respuesta a inmunosupresores pueden ser elementos

Tabla 1. Medición de actividad enzimática de la lipoproteína lipasa.

Glóbulos blancos	4900	Colesterol total	1.56
Hemoglobina	10.3	HDLc	0.59
Plaquetas	220 000	LDLc	0.68
Glucemia	0.95	Triglicéridos	0.91
HbA _{1c}	6.3%	Apolipoproteína A	180
Fructosamina	235	Apolipoproteína B	77
Creatinina	0.76	Lipoproteína a	140
Hepatograma	Normal	Ácido úrico	2.53
PCR cuantitativa	0.33	TSH	1.08

HbA_{1c}, hemoglobina glucosilada; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; PCR, proteína C reactiva; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

diagnósticos útiles, aun en ausencia de pruebas inmunológicas confirmatorias (Tabla 1).

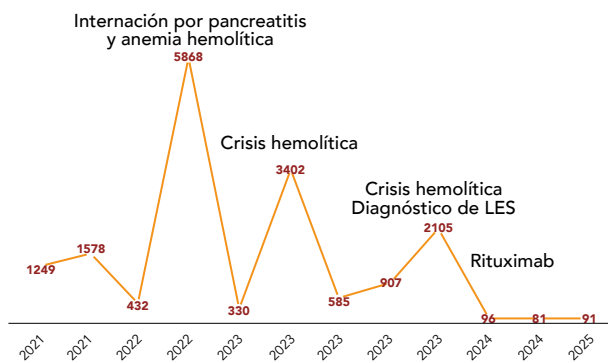


Figura 1. Laboratorio tres meses después de la administración de rituximab

LES, lupus eritematoso sistémico

Nótese que las crisis hemolíticas coinciden con hipertrigliceridemia grave, sugiriendo aumento de actividad autoinmune como causa común. Se destaca el momento de inicio del rituximab como evento desencadenante en el cambio de la evolución de la enfermedad (Figura 1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Stroes E, Moulin P, Parhofer K G, et al. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med.* 287(4):365-377, 2020.
2. National Lipid Association Expert Panel; A Rare Dyslipidemia: Review of Diagnosis and Therapeutics in Management of Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). *J Clin Lipidol* 17(4):502-517, 2023.
3. Miyashita K, Beigneux AP, Lee MP, et al. Chylomicronemia from GPIHBP1 autoantibodies. *J Clin Invest* 130(3):1039-1050, 2020.
4. Lutz J, Dunaj-Kazmierowska M, Arcan S, et al. Chylomicronemia from GPIHBP1 Autoantibodies Successfully Treated with Rituximab: A Case Report. *Ann Intern Med* 173(9):764-765, 2020.
5. Hussain T, Horomanski A, Jain S, et al. Successful Rituximab Treatment of GPIHBP1

Autoantibody-Associated Hypertriglyceridemia. *JACC Case Rep.* 30(23):104647, 2025.

6. Miyashita K, Beigneux AP, Lee MP, et al. Some cases of chylomicronemia are caused by autoantibodies against GPIHBP1: clinical and laboratory findings in 22 patients. *J Clin Invest* 130(3):1039-1050, 2020.
7. Highly efficacious, long-term, triglyceride lowering with rituximab therapy in a patient with autoimmune hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 12(6):1592-1597, 2018.
8. Comparison of Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome and Multifactorial Chylomicronemia Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 110(4):1158-1170, 2024.
9. Familial Chylomicronemia syndrome: Clinical Characteristics and Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 72(10):1177-1179, 2018.
10. Monogenic hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis in a homozygous carrier of a rare APOA5 mutation: a case report. *J Med Case Rep.* 18:278, 2024.
11. Symptoms and impacts of familial chylomicronemia syndrome: a qualitative study of the patient experience. *J Intern Med.* 294(6):827-839, 2023.
12. Lipids in Health and Disease. Causes, clinical findings and therapeutic options in chylomicronemia syndrome, a special form of hypertriglyceridemia 21:21, 2022.
13. Blanco Echevarría A, Ariza Cordoba MJ, Muñoz-Aríz O, Díaz-Díaz JL. Familial chylomicronemia: New perspectives. *Clin Investig Arteriosclerosis (Eng Ed).* 2024; vol Especial Severe Hypertriglyceridaemia, 2024.
14. Familial chylomicronemia syndrome. A sixty year follow-up in two siblings and their kindreds. *J Clin Lipidol.* 2022;16(4):629-639, 2022.

Caracterización clínico-bioquímica en pacientes con hipertrigliceridemia grave en la población de Asunción

Clinical-Biochemical Characterization in Patients with Severe Hypertriglyceridemia in the Population of Asuncion

Dr. Federico del Puerto^{1,2}, Dr. Juan Patricio Nogueira^{2,3}

¹Hospital de Policía Rigoberto Caballero, Centro de Salud Número 9 Ministerio de Salud Pública, Asunción, Paraguay.

²Facultad de Ciencias Médicas, Universidad del Pacífico, Asunción, Paraguay.

³Centro de Investigaciones en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina.

Resumen

El síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) es un trastorno metabólico autosómico recesivo poco frecuente causado por mutaciones en genes implicados en el metabolismo de los quilomicrones. Por otro lado, el síndrome de quilomicronemia multifactorial (SQM) es un trastorno poligénico y la causa más frecuente de quilomicronemia, que resulta de la presencia de múltiples variantes genéticas relacionadas con el metabolismo de los quilomicrones, además de factores secundarios. El objetivo de este estudio fue describir el desarrollo y los resultados de un programa de cribado de hipertrigliceridemia grave en Asunción, Paraguay.

Métodos: Se realizó un estudio transversal. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con niveles de triglicéridos ≥ 500 mg/dl desde 2020. El programa se desarrolló en tres etapas: 1. Revisión de los registros de historias clínicas e identificación de casos presuntivos según los hallazgos de laboratorio (niveles de triglicéridos ≥ 500 mg/dl); 2. Identificación de casos presuntivos según los hallazgos de laboratorio, que también permitieron excluir factores secundarios; 3. Identificación de los pacientes con puntuaciones SQF < 8 . Los pacientes restantes se sometieron al análisis molecular.

Resultados: En total, se categorizaron 615 pacientes como casos clínicos, presuntivos, estos tenían una media de edad de 53 años y el 68% eran varones. La media de triglicéridos fue de 705.37 mg/dl (desviación estándar [DE]: 335.9 mg/dl). Tras aplicar la puntuación SQF, el 2.4% ($n = 18$) cumplió con la definición de caso probable y se sometió a una prueba molecular. Además, 7 pacientes presentaron variantes únicas en el gen ApoA5 (c.694T > C; p.Ser232Pro) o en el gen GPIHBP1 (c.523G > C; p.Gly175Arg), para una prevalencia aparente de quilomicronemia familiar en la población consultante de 0.41 por 1000 pacientes con medición de HTG grave. No se detectaron variantes patogénicas reportadas previamente.

Conclusión: Este estudio describe un programa de cribado para la detección de hipertrigliceridemia grave. Si bien identificamos 7 pacientes portadores de una variante del gen ApoA5, solo diagnosticamos un paciente con SQF. Consideramos que se deberían desarrollar más programas de estas características en nuestra región, dada la importancia de la detección temprana de este trastorno metabólico.

Palabras clave: síndrome de hiperquilomicronemia familiar, quilomicronemia multifactorial, hipertrigliceridemia, score SQF de Moulin.

Abstract

Background and aim: Familial chylomicronemia syndrome (FCS) is a rare autosomal recessive metabolic disorder caused by mutations in genes involved in chylomicron metabolism. On the other hand, multifactorial chylomicronemia syndrome (MCS) is a polygenic disorder and the most frequent cause of chylomicronemia, which results from the presence of multiple genetic variants related to chylomicron metabolism, in addition to secondary factors. Indeed, the genetic determinants that predispose to MCS are the presence of a heterozygous rare variant or an accumulation of several SNPs (oligo/polygenic). However, their clinical, paraclinical, and molecular features are not well established in our country. The objective of this study was to describe the development and results of a screening program for severe hypertriglyceridemia in Asuncion, Paraguay.

Methods: A cross-sectional study was performed. All patients aged >18 years with triglyceride levels ≥ 500 mg/dl from 2020. The program was developed in three stages: 1. Review of electronic records and identification of suspected cases based on laboratory findings (triglyceride levels ≥ 500 mg/dl); 2. Identification of suspected cases based on laboratory findings that also allowed us to exclude secondary factors; 3. Patients with FCS scores < 8 were excluded. The remaining patients underwent molecular analysis.

Results: In total, we categorized 516 patients as suspected clinical cases with a mean age of 53 years, of which 68% corresponded to male patients. The mean triglyceride levels were 705.37 mg/dl (standard deviation [SD] 335.9 mg/dl). After applying the FCS score, 2.4% ($n = 18$) of patients met the probable case definition and underwent a molecular test. Additionally, 7 patients had unique variants in the ApoA5 gene (c.694 T > C; p. Ser232Pro) or in the GPIHBP1 gene (c.523 G > C; p. Gly175Arg), for an apparent prevalence of familial chylomicronemia in the consulting population of 0.41 per 1.000 patients with severe HTG measurement. No previously reported pathogenic variants were detected.

Conclusion: This study describes a screening program for the detection of severe hypertriglyceridemia. Although we identified seven patients as carriers of a variant in the ApoA5 gene, we diagnosed only one patient with FCS. We believe that more programs of these characteristics should be developed in our region, given the importance of early detection of this metabolic disorder.

Keywords: familial hyperchylomicronemia syndrome, multifactorial chylomicronemia, hypertriglyceridemia, Moulin FCS score.

Recibido: 10 de septiembre 2025

Los autores no declaran conflictos de interés.

Correspondencia:

Juan Patricio Nogueira: nogueirajuanpatricio@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La hipertrigliceridemia (HTG) es una afección médica común ocasionada por un aumento de los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones, y, en ciertos casos, se asocia con un mayor riesgo cardiovascular y pancreatitis.^{1,2} Con base en datos genéticos recientes, el trastorno se ha redefinido en dos tipos: HTG grave, con niveles de triglicéridos superiores a 10 mmol/l (> 880 mg/dl) o > 500 mg/dl, siendo más probable que tenga una causa monogénica, e HTG leve a moderada, si los niveles de triglicéridos se ubican entre 2 y 10 mmol/l (150-880 mg/dl) o 150-500 mg/dl.^{3,4} La HTG grave puede obedecer a causas primarias asociadas a trastornos genéticos en el metabolismo de los lípidos o a causas secundarias, como el alcoholismo, el tabaquismo, la enfermedad biliar y la diabetes no controlada.⁵

Hay dos causas comunes de hipertrigliceridemia grave que abordamos en este estudio. En primer lugar, el síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen de la lipoproteína lipasa (LPL) o, más raramente, por mutaciones de pérdida de función en la apolipoproteína C-II (ApoC2), la apolipoproteína A-V (ApoA5), proteína de unión a lipoproteína de alta densidad anclada a glicosilfosfatidil-inositol 1 (GPIHBP1) y en genes del factor de maduración de la lipasa 1 (LMF1), que codifican proteínas relacionadas con su modulación.⁶ El SQF es un trastorno del metabolismo lipídico, especialmente de los quilomicrones, en el que los triglicéridos aumentan gravemente.

Se estima que podría haber entre 3000 y 5000 pacientes con SQF en todo el mundo.⁷ A nivel general, se han reportado tasas de prevalencia de 1-2 casos por 1 000 000 de habitantes,⁸ y, en algunas poblaciones con efecto fundador, se pueden encontrar tasas de prevalencia de 1 caso por cada 10 000 habitantes.⁹

Clínicamente, esta condición se caracteriza por dolor abdominal recurrente, hepatomegalia, esplenomegalia, xantomas eruptivos como manifestación cutánea, disminución de los niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL) y bajo índice de masa corporal (IMC) y, lo más importante,

procesos inflamatorios del páncreas.^{10,11} Cuando estos se presentan de forma aguda, requieren un manejo clínico especializado y, con frecuencia, en la unidad de cuidados intensivos debido al riesgo de complicaciones letales.¹² Los procesos inflamatorios pancreáticos también pueden mostrarse con presentaciones recurrentes y crónicas, como pancreatitis crónica o dolor abdominal recurrente.¹² Estos estados inflamatorios crónicos también conducen a un daño progresivo e irreversible con fibrosis, obstrucción y atrofia glandular, causando insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, así como complicaciones como pseudoquistes, abscesos, estenosis biliar, obstrucción duodenal, diabetes y un mayor riesgo de cáncer de páncreas.¹² A pesar de las manifestaciones clínicas graves e incapacitantes, el biomarcador que más llama la atención y genera la sospecha de esta enfermedad son los niveles gravemente elevados de triglicéridos y su difícil abordaje.¹³ Un metanálisis reciente analizó las tasas de complicaciones y mortalidad de la pancreatitis aguda (PA), estableciendo que aumentaron significativamente en pacientes con triglicéridos > 5.6 mM (> 500 mg/dl) o > 11.3 mM (>1000 mg/dl) frente a triglicéridos < 5.6 mM (< 500 mg/dl) o < 11.3 mM (< 1000 mg/dl), respectivamente.¹⁴

Por otro lado, el síndrome de quilomicronemia multifactorial (SQM) es un trastorno poligénico y la causa más frecuente de SC que resulta de la presencia de múltiples variantes genéticas. Entre ellas se incluyen tanto variantes heterocigotas raras en los genes LPL, ApoC2, ApoA5, apolipoproteína B (ApoB), proteína reguladora de la glucoquinasa (GCKR), LMF1, GPIHBP1 y proteína 3 similar a la proteína 3 sensible al elemento AMP cíclico (CREB3L3) como variantes más frecuentes con pequeños efectos en ~40 genes.¹⁵ El SQM Se desencadena por la presencia de factores secundarios, como una dieta rica en grasas y azúcares simples, obesidad, hipertensión arterial (HTA), consumo de alcohol y diabetes mellitus (DBT) no controlada. De hecho, los determinantes genéticos que predisponen al SQM son la presencia de una variante rara heterocigota o una acumulación de varios SNP (oligo/poligénicos). En pacientes con SQM, la quilomicronemia generalmente ocurre más tarde en la vida. Se ha estimado que esta quilomicronemia se presenta en 1600 adultos, pero

los pacientes con SQF representan solo el 5% de estos individuos.¹⁶ Clínicamente, los niveles séricos elevados de triglicéridos y la quilomicronemia también son característicos del SQM, junto con una presentación similar al SQF, pero con una etiología subyacente diferente. Al igual que con el SQF, los pacientes con este trastorno también pueden presentar niveles de triglicéridos en ayunas ≥ 880 mg/dl, lo que aumenta su riesgo de PA.¹⁷

Esta afección está poco reconocida y la mayoría de los pacientes con SQF se diagnostican después de los 20 años, a menudo, tras consultar a varios médicos.¹² Además, la hiperlipidemia grave (HTG) puede observarse en otras afecciones metabólicas, como la disbetalipoproteinemia tipo III, la hiperlipidemia familiar combinada y la hipertrigliceridemia familiar.¹¹ La sospecha de SQM se detecta con niveles permanentemente elevados de triglicéridos, ≥ 880 mg/dl, y causas secundarias. Se descartan otras causas primarias durante el estudio de los pacientes.^{12,13,18,19}

Considerando la gran relevancia clínica de la identificación temprana de estos pacientes y desde una perspectiva costo-efectiva, algunos expertos han propuesto la utilidad de un algoritmo diagnóstico para SQF y SQM.²⁰ Con base en la información mencionada, el objetivo de este estudio fue describir las características clínicas y paraclínicas de pacientes con resultados de HTG grave en un programa de tamizaje de hipertrigliceridemia grave llevado a cabo en Asunción, Paraguay.

MATERIALES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio descriptivo transversal. Se basó en el uso de una prueba de cribado diagnóstica y un estándar de oro para la verificación, restringido únicamente a pacientes positivos, siguiendo la metodología propuesta por Shrouf y Newman y por McNamee para estudios de prevalencia en enfermedades raras/huérfanas.^{21,22}

Se construyeron tres definiciones de casos diferentes según tres fases en la selección de pacientes de manera progresiva, de la siguiente manera:

- En la primera etapa, se definieron los casos presuntivos con base en los hallazgos de laboratorio: pacientes con niveles de triglicéridos ≥ 500 mg/dl.
- En la segunda etapa, todos los casos presuntivos se determinaron con base en los hallazgos de laboratorio de niveles de triglicéridos, LDL, colesterol, HDL y ApoB, que también nos permitieron excluir aquellos con factores secundarios.
- En la tercera etapa, se excluyeron los pacientes con puntuaciones SQF < 8 .

Se utilizaron los niveles de ApoB y LDL para descartar dislipidemia mixta. El análisis molecular se realizó mediante la secuenciación de la región codificante del genoma (exoma $> 20\ 000$ genes), con una cobertura superior al 98% y una profundidad mínima de 20X. A partir de estos datos, se obtuvieron las secuencias de los genes ApoA5, ApoC2, GPIHBP1, LMF1 y LPL. Estas se analizaron, cubriendo así todas las variantes patogénicas de estos genes en regiones exónicas o de *splicing* (al menos 20 pb), inserciones y pequeñas deleciones, con secuencias alineadas y filtradas que cumplieron criterios de calidad y análisis realizados para el ensamblaje hg19 del genoma humano.

Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años de cualquier sexo con niveles de triglicéridos > 500 mg/dl.

La información se recopiló en tres etapas:

- Primero, se realizó una búsqueda activa retrospectiva con el uso de lenguaje de consulta estructurada (*structured query language*, SQL) en bases de datos del laboratorio institucional, con lo que se obtuvieron los resultados completos de triglicéridos procesados institucionalmente. De estos se filtraron los valores inferiores con criterios de edad mayor de 18 años y niveles de triglicéridos mayores de 500 mg/dl.

Posteriormente, se realizó una revisión de la bibliografía para identificar las condiciones diagnósticas y los tratamientos farmacológicos que se relacionaron con el aumento de triglicéridos. En cuanto a los diagnósticos, se localizaron mediante las consultas SQL y la CIE-10 identificados como medicamentos confirmados y prescriptos, además de obtener los últimos resultados del perfil lipídico almacenados en la historia clínica.

- En la segunda etapa, se excluyeron los pacientes con factores secundarios de HTG. Los pacientes restantes se sometieron a una consulta médica para recopilar información actualizada y solicitar un nuevo perfil lipídico, ApoB y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}).
- En una tercera etapa, una aplicación posterior al *score* de SQF de Moulin, se elaboró un sistema de puntuación para el diagnóstico diferencial del SQF, descrito en la literatura.^{10,23} Esta herramienta permite la evaluación mediante una puntuación estandarizada del perfil lipídico actual, los signos y síntomas y la respuesta al tratamiento hipolipemiante. Se obtuvo una puntuación total y todos los pacientes con una puntuación inferior a 8 se excluyeron. Los pacientes restantes se sometieron a confirmación diagnóstica mediante análisis molecular.

Los datos se sistematizaron empleando un cuestionario de datos clínicos diseñado en la plataforma REDcap para garantizar la estandarización de la recopilación, así como la confidencialidad y la calidad. La información extraída mediante consultas SQL y registrada en REDcap se procesó en la plataforma R con el paquete Tidyverse para la limpieza de datos. Se utilizó estadística descriptiva para resumir los datos categóricos (frecuencias relativas) y continuos (media y desviación estándar). La prevalencia se estimó mediante intervalos de confianza del 95% (IC95%) con métodos bayesianos, según el diseño empleado.

Para evaluar los factores asociados con los pacientes clasificados como casos probables, se compararon variables relevantes según lo reportado en la bibliografía, como sexo, edad, antecedentes médicos (HTA, DBT y pancreatitis) y resultados paraclínicos de HDL, LDL y triglicéridos. Se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas según los supuestos de distribución y el tipo de datos.

Además, como parte de la exploración y caracterización de la HTG, se ajustó un modelo de regresión logística multivariado para la variable utilizando valores de triglicéridos mayores o iguales a 1000 mg/dl, en el que se incluyeron múltiples variables adicionales (Tabla 1). La selección de variables se realizó mediante los criterios de información de Akaike y la significancia de los

coeficientes se evaluó mediante la prueba de Wald. Se obtuvieron *odds ratios* (OR) ajustados con IC 95%. Se evaluó la significancia de todas las comparaciones con un error tipo I de 0.05.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes categorizados como casos clínicos presuntivos.

Pacientes	N = 615
F	32%
M	68%
Edad (años)	52 ± 12
Hipertensión arterial	32%
Diabetes mellitus	20%
Obesidad	13%
Pancreatitis	0.6%
Clasificación	
Puntuación SQF < 8	98%
Puntuación SQF > 8	2.4%
IMC (kg/m ²)	27.6 ± 5.6
HDL (mg/dl)	35 ± 9
LDL (mg/dl)	104 ± 40
Triglicéridos (mg/dl)	705.37 ± 335.9
Clasificación triglicéridos	
500-1000 mg/dl	90%
1000-1500 mg/dl	7.8%
> 1500 mg/dl	2.4%

F, femenino; M, masculino; SQF, síndrome de quilomicronemia familiar; IMC, índice de masa corporal; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad.

RESULTADOS

Se identificaron en total 615 pacientes que presentaron valores de triglicéridos superiores a 500 mg/dl (Tabla 1). Los hombres representaron el 68% y las mujeres el 32%. La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en el grupo evaluado fue del 32% y la incidencia de pancreatitis del 0.6%. Un 2.4% de los pacientes cumplió con la definición de caso probable; otras características de laboratorio se presentan en la Tabla 1.

Se identificaron 58 pacientes con una puntuación superior a 8, de los cuales 40 fueron excluidos debido a niveles elevados de ApoB o LDL (>100 mg/dl), lo que sugiere una dislipidemia mixta. Los 18 pacientes restantes se sometieron a pruebas moleculares, que revelaron 7 pacientes con variantes únicas en el gen ApoA5 (c.694T>C; p.Ser232Pro) o el gen GPIHBP1 (ADN c.523G>C, pág. Gl y 1 75Arg), para una prevalencia de quilomicronemia familiar en la población consultante de 0.41 por 1000 pacientes con HTG grave.

En el modelo de regresión ajustado (Tabla 2), los factores independientes asociados con HTG grave fueron el sexo masculino (OR: 1.5, IC 95%: 1.1–2.1), la DBT (OR: 1.5, IC 95%: 1.1–2.1) y una puntuación SQF mayor de 8 puntos (OR: 1.3, IC 95%: 1.3–1.4). Por el contrario, la obesidad (OR: 0.53, IC 95%: 0.3–0.9) se asoció con una menor frecuencia en el grupo con HTG grave.

Seis pacientes con (NM_052968.4) c.694T>C, p.Proteína Ser232Pro de significado incierto en el gen ApoA5 asociado con la hiperlipoproteinemia tipo 1D (MIM n.º615947)/enfermedad autosómica recesiva se documentaron como portadores. Un paciente presentó una variante adicional en el gen GPIHBP1, c.523G>C ADN, p.Proteína Gly175Arg.

Tabla 2. Análisis de regresión logística múltiple para triglicéridos mayores de 1000 mg/dl.

	OR	IC 95%	p valor
Sexo (masculino)	1.51	1.11–2.08	0.011
Diabetes mellitus	1.55	1.12–2.13	0.007
Obesidad	0.53	0.31–0.86	0.015
Puntaje	1.34	1.26–1.43	<0.001

OR, odds ratio, ajuste de la razón de probabilidades; IC, Intervalo de confianza

La Tabla 3 documenta la selección de 18 pacientes sometidos a pruebas genéticas moleculares, 15 hombres y 3 mujeres. De esta selección, se encontraron 6 muestras con una mutación en el gen ApoA5, ADN c.694T>C, p.Proteína Ser232Pro, 4 hombres y 2 mujeres, y se documentó una mutación adicional en una muestra: gen GPIHBP1, ADN c.523G>C, p.Proteína Gly175Arg. Las variantes identificadas se evaluaron en las bases de datos HGMD, ClinVar, LOVD, dbSNP y gnomAD. Para las variantes de significado incierto (VUS),

se utilizaron herramientas de predicción *in silico*. Se documentaron tres pacientes, dos hombres y una mujer, con antecedentes de PA recurrente. De estos, un paciente varón tenía diagnóstico de DBT2 bien controlada, con una HbA_{1c} de 6.42%. El segundo paciente varón tenía sobrepeso, sin otras comorbilidades, y la paciente mujer tenía diagnóstico de obesidad.

Tabla 3. Análisis comparativo para la identificación de factores asociados a un caso probable de quilomicronemia familiar

	Puntuación < 8, N = 458	Puntuación > 8, N = 58	Valor p
Sexo			0.053
F	33%	21%	
M	67%	79%	
Edad	52 ± 12	50 ± 11	0.3
Hipertensión arterial	32%	19%	0.032
Diabetes mellitus	20%	38%	< 0.001
Obesidad	13%	3.4%	0.033
Pancreatitis	0.5%	6.9%	< 0.001
IMC (kg/m ²)	27.6 ± 5.3	26.8 ± 7.4	0.6
HDL (mg/dl)	35 ± 9	29 ± 8	< 0.001
LDL (mg/dl)	105 ± 40	76 ± 40	< 0.001
Triglicéridos (mg/dl)	469 ± 357	1.033 ± 905	< 0.001

F, femenino; M, masculino; IMC, índice de masa corporal; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad

DISCUSIÓN

Describimos un programa de cribado de pacientes con HTG grave en Asunción, Paraguay. La HTG se ha identificado entre los mejores predictores de SQF.^{17,24} Asimismo, se excluyó a los pacientes con enfermedad cardiovascular porque en la vida real, la mayoría de dichos pacientes reciben tratamiento con estatinas, que alteran el metabolismo lipídico.

Aunque la HTG tiene una presentación frecuente en la práctica clínica, su prevalencia es de solo el 1.7% en los Estados Unidos,²⁵ y el SQF representa el 1–3% de las HTG graves.¹² La prevalencia de HTG grave en el presente estudio fue del 3% (IC 95%: 2.9–3.2), y el SQF mostró una prevalencia menor, del 0.062% (IC 95%: 0.0000657–0.16) de esas HTG graves, probablemente debido a un punto de corte diferente. Además, la gran mayoría de

estos pacientes tienen SQM. Aunque la sospecha clínica podría ser algo simple (cuando los niveles de triglicéridos son extremadamente altos), la baja prevalencia de la enfermedad y la falta de conocimiento y concienciación podrían llevar a que muchos pacientes permanezcan subdiagnosticados. Por otra parte, los pacientes pueden estar mal diagnosticados o ser diagnosticados en etapas avanzadas, cuando ya han tenido complicaciones derivadas de la enfermedad.^{10,16,20,26-28}

En Rusia, entre los años 2011 y 2013 se detectó una mayor prevalencia de HTG en hombres de 40 a 49 años (42.8%) y mujeres de 60 a 69 años (34.4%).²⁹ En el presente estudio realizado en un centro de atención de cuarto nivel en Asunción, Paraguay, en el período comprendido entre 2010 y 2024, el 64.19% de los pacientes con HTG eran hombres, con una mayor proporción de sujetos entre 45 y 55 años, mientras que en las mujeres con HTG hubo una mayor proporción de pacientes entre 50 y 60 años. Esto concuerda con la mayor proporción de hombres en el estudio SIMETAP-HTG, que mostró una prevalencia del 34.6% en hombres y del 21.4% en mujeres.²³

Las manifestaciones clínicas de la HTG son similares a las del SQM y del SQF, con síntomas que abarcan desde xantomas eruptivos, lipemia retiniana y hepatoesplenomegalia hasta episodios recurrentes de PA. En este estudio, se observó PA recurrente en 3 pacientes, sin otros signos o síntomas relacionados con el SQF.

Se estima que hasta el 85% de los pacientes con HTG grave de cualquier etiología desarrollarán PA en algún momento de su vida.³⁰ Según Retterstøl *et al.*, la prevalencia de un antecedente de PA es del 17% en pacientes con HTG grave.¹⁸ La PA como consecuencia de HTG representa la tercera causa en importancia, después de etiologías biliares y alcohólicas. Por lo tanto, la HTG grave constituye un reto terapéutico debido a la posibilidad de causar PA hiperlipidémica, especialmente cuando los niveles de triglicéridos superan los 1000 mg/dl, ya que el riesgo aumenta hasta un 5%.³¹ En nuestro estudio, la prevalencia de pancreatitis en pacientes con una puntuación SQF ≥ 8 fue significativamente mayor (6.9%) en comparación con aquellos con una puntuación < 8 (0.5%) (Tabla 3). Un metanálisis reciente mostró que la

pancreatitis causada por HTG se asocia con mayores niveles de gravedad, mortalidad y hospitalizaciones en unidades de cuidados intensivos comparada con otras etiologías.¹⁴

En una población con HTG muy grave, Thonget *et al.* encontraron que el 13.4% de los pacientes con PA inducida por HTG presentaban dislipidemia, el 15.9% HTA y el 28% DBT2.³⁰ En el presente estudio, el 49.28%, 32.43% y 19.6% de los pacientes presentaron dislipidemia, HTA y DBT2, respectivamente. Además, se observó una prevalencia de obesidad del 12.9%. Se encontró una cifra inferior a la observada en el estudio noruego, que fue del 41.6%.¹⁸ Por otro lado, Pedragosa *et al.* encontraron que el 10.2% de los pacientes con HTG muy grave presentaron algún episodio de pancreatitis, el 54% de los pacientes presentaron esteatosis hepática y el 4.2%. El 3.4% tenía cardiopatía isquémica, el 2.3% enfermedad cerebrovascular y el 2.7% arteriopatía periférica.³² Estos hallazgos sugieren que, si bien la pancreatitis es una complicación importante, también es necesario tener en cuenta las consecuencias cardiovasculares. Goldberg *et al.* propusieron que los pacientes con SQF son más jóvenes y tienen menos probabilidades de presentar alguno de los factores agravantes de la HTG que las personas con SQM, que tienen mayor probabilidad de desarrollar pancreatitis, probablemente debido a una quilomicronemia sostenida de por vida.³³ Tienen menor probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular los pacientes con SQF que aquellos con SQM debido a la grave disminución de la actividad de LPL, que reduce la formación y acumulación de quilomicrones aterogénicos y remanentes de VLDL, que sí puede ocurrir en el SQM.³³

El SQF es el resultado de mutaciones en uno o más genes implicados en la lipólisis o la eliminación de quilomicrones circulantes. En aproximadamente el 30% de los pacientes, no es posible identificar una variante causal específica. En este estudio, se identificó la presencia de una variante (c.694T>C, p.Proteína Ser232Pro en el gen APoA5 (NM_052968.4), de significado incierto (VUS), asociada con la enfermedad de tipo hiperlipoproteinemia 1D (MIM n.º615947)/ autosómica recesiva en el estado de portador. Al analizar los datos según las características clínicas y paraclínicas de estos pacientes, 3 presentaron

pancreatitis, sobrepeso u obesidad, sin otras patologías. Se confirmó mediante MLPA. Solo 1 paciente tuvo una c adicional.(50-1)_(161+1_162-1) por duplicación en el gen ApoA5, lo que convierte a este paciente en un heterocigoto compuesto, por lo que sería el único diagnóstico confirmado de quilomicronemia familiar dentro de la cohorte sujeta a la evaluación clínica que solo presentó pancreatitis del cuadro clínico típico de quilomicronemia.

ApoA5 es una lipoproteína secretada en el hígado, con concentraciones plasmáticas de 150-400 ng/ml, lo que equivale a 10 000 veces menos que la secreción de ApoA1. Su estructura está compuesta por 4 exones que codifican 366 aminoácidos, similar en un 27% a ApoA4 en humanos, ubicada en el cromosoma 11q23.³⁴ Este gen es uno de los responsables de facilitar el metabolismo de los triglicéridos mediante la hidrólisis de LPL.³⁴ Se han encontrado varios cambios genéticos que provocan un mayor riesgo cardiovascular y de HTG grave.³⁵

Existe evidencia de varios genes que intervienen en la modulación y homeostasis de los triglicéridos. Uno de ellos es el gen GPIHBP1, que codifica una glicoproteína de la familia del antígeno linfocítico 6, que se produce en el endotelio.³⁶ Esta glicoproteína es responsable del transporte de LPL desde el intersticio hasta la luz capilar y, posteriormente, al capilar para su activación. Su estructura consta de 4 exones y 228 aminoácidos, con una secuencia N-terminal seguida de una región hidrofóbica C-terminal similar a un ancla de glicosil-fosfatidil-inositol.³⁷

Uno de los pacientes también tenía una variante en el gen GPIHBP1 (c.523G>C, p.Gly175Arg), también VUS, asociada con hiperlipoproteinemia tipo 1D (MIM # 615947), más la variante en ApoA5 ya descrita, en el estado de portador de ambos genes, sin un fenotipo típico de quilomicronemia familiar. Se han observado otras variantes en los mismos genes en otros estudios, como en uno reportado en Singapur, donde Loh *et al.* describieron el caso de una paciente con una variante homocigótica en ApoA5 y una variante común heterocigótica en GPIHBP1 que presentó hemorragia subaracnoidea con aspecto lactescente.³⁸ Además, en Noruega, Retterstøl *et al.* diagnosticaron a dos pacientes con HTG primaria y una con antecedentes de PA recurrente que tenían una mutación homocigótica

en los exones 3 y 4 del gen GPIHBP1. Lin *et al.* encontraron una mutación homocigótica en el mismo gen en un paciente con antecedentes de PA recurrente, sin mutaciones en el gen ApoA5.^{18,36}

En este estudio, solo se identificaron VUS, lo que dificulta enormemente el diagnóstico de SQF. Cabe destacar que se analizó la relación costo-efectividad de estas VUS para caracterizar los parámetros clínicos y bioquímicos del SQF, en los que se compararon los subgrupos con una puntuación > 8 frente a < 8. Se recomienda analizar en futuros estudios los niveles enzimáticos de ApoA5 para confirmar la patogénesis de esta VUS.

Los tratamientos para el SQF y el SQM son prácticamente diferentes, lo que constituye un reto importante para una estrategia de diagnóstico precoz adecuada. La mayoría de los pacientes con SQM responden bien a las modificaciones del estilo de vida, el tratamiento de factores secundarios y las farmacoterapias para reducir los triglicéridos.¹⁶ En cambio, los pacientes con SQF tienen una respuesta deficiente a las terapias para reducir los triglicéridos, como los fibratos, lo que resalta la necesidad de otras estrategias terapéuticas, como una dieta extremadamente estricta que restrinja el consumo de ácidos grasos de cadena larga. Afortunadamente, existen estudios recientes con terapias novedosas, como los inhibidores de la apolipoproteína C-III, en desarrollo, para reducir los triglicéridos en sujetos con SQF.¹⁶

Es importante realizar el cribado no solo en los pacientes con SQF, sino también en los pacientes con SQM, ya que quienes presentan algunas variantes raras podrían tener mayor predisposición para presentar fenotipos más graves. Paquette *et al.* sugieren realizar un cribado genético en pacientes con triglicéridos ≥ 10 mmol/L para identificar a aquellos con mayor riesgo de PA.³⁹ Sin embargo, este no fue el propósito de este estudio. Nuestro objetivo fue describir un programa de cribado para SQF con un enfoque escalonado, en el que las puntuaciones >8 o <8 nos permitieron analizar dos subgrupos de pacientes con SQF y SQM.

CONCLUSIONES

En Asunción, se pudo confirmar la presencia del c.694T>C; p. y de la variante única Ser232Pro del gen ApoA5 en siete pacientes con HTG grave, que, junto con otra variante heterocigótica, podrían provocar pancreatitis o la muerte. Esta patología es poco frecuente, pero tiene un gran impacto en la calidad de vida y en las familias de quienes la padecen. Por lo tanto, es crucial considerar que un paciente con HTG grave puede someterse a un análisis molecular para mejorar el pronóstico y los resultados.

Destacamos los beneficios de realizar más investigaciones dirigidas a todas las poblaciones. De esta manera, nuestro estudio contribuirá al conocimiento epidemiológico y al perfil de los pacientes con HTG.

DECLARACIONES

Consentimiento para publicación
No aplicable.

Intereses en competencia
Todos los autores establecen que este estudio fue realizado mediante una beca de investigación de la Universidad del Pacífico, Asunción, Paraguay.

Fondos
Este estudio fue financiado por la Universidad del Pacífico, Asunción, Paraguay.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cepeda LL, Ramos-Garibay JA, Calderón DP, Reyes M. Xantomas eruptivos como manifestación inicial de diabetes mellitus e hipertrigliceridemia severa. *Rev Cent Dermatol Pascua* 19:4:15-18, 2010.
2. Tamez-Pérez HE, Sáenz-Gallegos R, Hernández-Rodríguez K, Forsbach-Sánchez G, Gómez-de Ossio MD, Fernández-Garza N, *et al.* Terapia con insulina en pacientes con hipertrigliceridemia severa *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 44(3):235-237, 2006.
3. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, European Atherosclerosis Society Consensus Panel, *et al.* The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(8):655-666, 2014.
4. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, Ballantyne CM, Birtcher KK, Kris-Etherton PM, *et al.* 2021 ACC Expert Consensus Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 78(9):960-993, 2021.
5. Herrera Del Águila DD, Garavito Rentería J, Linarez Medina K, Lizarzaburu Rodríguez V. Pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia severa: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Peru* 35(2): 159-164, 2015.
6. Chokshi N, Blumenschein SD, Ahmad Z, Garg A. Relaciones genotipo-fenotipo en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo I. *J Clin Lipidol* 8(3):287-295, 2014.
7. Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, Ahmad Z, Roeters van Lennep J, Crowson C, *et al.* La carga del síndrome de quilomicronemia familiar: Resultados del estudio global IN-FOCUS. *J Clin Lipidol* 12(4):898-907.e2, 2018.
8. Bchetnia M, Bouchard L, Mathieu J, Campeau PM, Morin C, Brisson D, *et al.* La carga genética vinculada a los efectos fundadores en Saguenay-Lac Saint-Jean ilustra la importancia de la disponibilidad de pruebas de cribado genético. *J Med Genet* 58(10):653-665, 2021.
9. Gaudet D, Stevenson M, Komari N, Trentin G, Crowson C, Hadker N, *et al.* La carga del síndrome de quilomicronemia familiar en pacientes canadienses. *Lipids Health Dis* 19(1):120, 2020.
10. Moulin P, Dufour R, Aversa M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, *et al.* Identificación y diagnóstico de pacientes con síndrome de quilomicronemia familiar (SFC): Recomendaciones de un panel de expertos y propuesta de una «puntuación del FCS». *Atherosclerosis* 275:265-272, 2018.
11. Gallo A, Béliard S, D'Erasmo L, Bruckert E. Síndrome de quilomicronemia familiar (SFC): Datos recientes sobre diagnóstico y tratamiento. *Curr Atheroscler Rep* 22(11):63, 2020.

12. Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele RA. Síndrome de quilomiconemia familiar: una causa poco reconocida de hipertrigliceridemia grave. *J Intern Med.* 287(4):340-348, 2020.
13. Chyzhyk V, Brown AS. Síndrome de quilomiconemia familiar: Un trastorno autosómico recesivo poco frecuente pero devastador, caracterizado por hipertrigliceridemia refractaria y pancreatitis recurrente. *Trends Cardiovasc Med.* 30(2):80-85, 2020.
14. Kiss L, Fűr G, Mátrai P, Hegyi P, Ivány E, Cazacu IM, *et al.* Efecto de la concentración sérica de triglicéridos en el pronóstico de la pancreatitis aguda: revisión sistemática y metanálisis. *Sci Rep.* 8(1):14096, 2018.
15. Dron JS, Dilliot AA, Lawson A, McIntyre AD, Davis BD, Wang J, *et al.* Variantes de pérdida de función de *CREB3L3* en pacientes con hipertrigliceridemia grave. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 40(8):1935-1941, 2020.
16. Paquette M, Bernard S, Hegele RA, Baass A. Quilomiconemia: Diferencias entre el síndrome de quilomiconemia familiar y la quilomiconemia multifactorial. *Atherosclerosis* 283:137-142, 2019.
17. O'Dea LSL, MacDougall J, Alexander VJ, Digenio A, Hubbard B, Arca M, *et al.* Diferenciación del síndrome de quilomiconemia familiar de la hipertrigliceridemia grave multifactorial mediante perfiles clínicos. *J Endocr Soc.* 3(12):2397-2410, 2019.
18. Retterstøl K, Narverud I, Selmer R, Berge KE, Osnes IV, Ulven SM, *et al.* Severe hypertriglyceridemia in Norway: prevalence, clinical and genetic characteristics. *Lipids Health Dis.* 16(1):115, 2017.
19. Quiroga-Padilla PJ, Gaete PV, Mendivil CO. Quilomiconemia Familiar. *MEDICINA (Buenos Aires)* 80: 348-358, 2020.
20. Stroes E, Moulin P, Parhofer KG, Rebours V, Löhr JM, Aversa M. Algoritmo de diagnóstico para el síndrome de quilomiconemia familiar. *Suplemento Atheroscler* 23: 1-7, 2017.
21. Shrout PE, Newman SC. Design of two-phase prevalence surveys of rare disorders. *Biometrics* 45(2):549-555, 1989.
22. McNamee R. Two-phase sampling for simultaneous prevalence estimation and case detection. *Biometrics* 60(3):783-792, 2004.
23. Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, López-Uriarte B, Rivera-Tejido M, Palacios-Martínez D, Dávila-Blázquez GM, *et al.* Prevalencia de hipertrigliceridemia en adultos y factores cardiometabólicos asociados. Estudio SIMETAP-HTG. *Clín investig arterioscler.* 32(6):242-255, 2020.
24. Rioja J, Ariza M, García-Casares N, Coca-Prieto I, Arrobas T, Muñoz-Grijalvo O, *et al.* Evaluación de la relación quilomicones-TG a VLDL-TG para el diagnóstico de hiperlipoproteinemia tipo I. *Eur J Clin Invest [Internet].* Dic. 2020 [citado el 8 de noviembre de 2022];50(12). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13345>
25. Christian JB, Bourgeois N, Snipes R, Lowe KA. Prevalencia de hipertrigliceridemia grave (500 a 2000 mg/dl) en adultos estadounidenses. *Am J Cardiol* 107(6):891-897, 2011.
26. Chyzhyk V, Kozmic S, Brown AS, Hudgins LC, Starc TJ, Davila AD, *et al.* Hipertrigliceridemia extrema: diversidad genética, pancreatitis, embarazo y prevalencia. *J Clin Lipidol* (1): 89-99, 2019.
27. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Revisión clínica sobre triglicéridos. *Eur Heart J* 41(1):99-109c, 2020.
28. Warden BA, Minnier J, Duell PB, Fazio S, Shapiro MD. Síndrome de quilomiconemia: ¿familiar o no? *J Clin Lipidol* 14(2):201-206, 2020.
29. Karpov Y, Khomitskaya Y. PROMETHEUS: un estudio observacional, transversal y retrospectivo de la hipertrigliceridemia en Rusia. *Cardiovasc Diabetol* 14(1):115, 2015.
30. Thong VD, Mong Trinh NT, Phat HT. Factores asociados con la gravedad de la pancreatitis aguda inducida por hipertrigliceridemia. *Medicine (Baltimore)* 100(21):e25983, 2021.
31. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Problemas en la pancreatitis hipertrigliceridémica: una actualización. *J Clin Gastroenterol* 48(3):195-203, 2014.
32. Pedragosa À, Merino J, Aranda JL, Galiana J, Godoy D, Panisello JM, *et al.* Perfil clínico de los

pacientes con hipertrigliceridemia muy severa del Registro de Hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clín investig arterioscler* 25(1):8-15, 2013.

33. Goldberg RB, Chait A. Actualización completa sobre el síndrome de quilomicronemia. *Front Endocrinol* 11:593931, 2020.

34. Forte TM, Sharma V, Ryan RO. Terapia génica con apolipoproteína AV para la prevención y el tratamiento de enfermedades: un análisis crítico. *J Biomed Res* 30(2):88-93, 2016.

35. Melchior JT, Walker RG, Cooke AL, Morris J, Castleberry M, Thompson TB, *et al.* Un modelo de consenso de la apolipoproteína AI humana en su estado monomérico y libre de lípidos. *Nat Struct Mol Biol.* 24(12):10931099, 2017.

36. Lin MH, Tian XH, Hao XL, Fei H, Yin JL, Yan DD, *et al.* Manejo de una paciente embarazada con quilomicronemia causada por una nueva mutación en GPIHBP1: reporte de un caso. *BMC Pregnancy Childbirth* 20(1):272, 2020.

37. Beigneux AP, Davies BSJ, Gin P, Weinstein MM, Farber E, Qiao X, *et al.* La proteína 1 de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada a glicosilfosfatidilinositol desempeña un papel crucial en el procesamiento lipolítico de quilomicrones. *Cell Metab* 5(4):279-291, 2007.

38. Loh WJ, Bakthavachalam R, Subramaniam T, Pek S, Chua F, Lee L, *et al.* Quilomicronemia a través de un orificio de trépano: Informe de un caso. *Front Cardiovasc Med* 9:1020397, 2022.

39. Paquette M, Amyot J, Fantino M, Baass A, Bernard S. Variantes raras en genes relacionados con los triglicéridos aumentan el riesgo de pancreatitis en el síndrome de quilomicronemia multifactorial. *J Clin Endocrinol Metab* 106(9):e3473-82, 2021.

Proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3): de la fisiopatología al posicionamiento como objetivo terapéutico en el tratamiento de las dislipidemias

Angiopoyetin-Like Protein 3 (ANGPTL3): From Pathophysiology to Therapeutic Target Positioning in the Treatment of Dyslipidemias

Dr. Walter Masson¹, Dr. Mariano Giorgi², Dr. Juan Patricio Nogueira^{3,4}

¹Departamento de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

²Sección Cardiología, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" CEMIC, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

³Centro de Investigaciones en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

⁴Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica.

Resumen

La proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3) es una proteína secretada por el hígado, que desempeña un papel clave en la regulación del metabolismo lipídico mediante la inhibición de la lipoproteína lipasa y de la lipasa endotelial. Las mutaciones con pérdida de función en el gen ANGPTL3 se asocian con concentraciones plasmáticas marcadamente reducidas de colesterol LDL (LDLc), colesterol HDL (HDLc) y triglicéridos, lo que evidencia su papel central en el catabolismo de las lipoproteínas. Evinacumab, un anticuerpo monoclonal humano que inhibe de forma específica a la ANGPTL3, restaura la actividad de las lipasas y favorece el aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, logrando una reducción significativa del LDLc de manera independiente del receptor de LDL. Este mecanismo ofrece una alternativa terapéutica única para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo), en quienes los tratamientos hipolipemiantes convencionales suelen ser insuficientes. Los ensayos clínicos han demostrado que la administración intravenosa de evinacumab (15 mg/kg cada cuatro semanas) reduce el LDLc en aproximadamente un 45–50%, junto con descensos significativos de la apolipoproteína B, el colesterol no-HDL y los triglicéridos, con buena tolerabilidad en adultos, adolescentes y niños. Agencias reguladoras como la FDA y la EMA han aprobado su uso en HFHo y las guías europeas recientes recomiendan su incorporación en pacientes que no alcanzan los objetivos lipídicos. Además, su potencial utilidad en el tratamiento de las hipertriglicéridemias graves representa una prometedora línea de investigación futura.

Palabras clave: Proteína similar a la angiopoyetina 3, Evinacumab, Hipercolesterolemia familiar homocigota.

Abstract

Angiopoyetin-like protein 3 (ANGPTL3) is a liver-secreted protein that plays a key role in lipid metabolism by inhibiting lipoprotein lipase and endothelial lipase. Loss-of-function mutations in the ANGPTL3 gene are associated with markedly reduced plasma levels of LDL cholesterol (LDLc), HDL cholesterol (HDLc), and triglycerides, highlighting its central role in lipoprotein catabolism. Evinacumab, a fully human monoclonal antibody that specifically inhibits ANGPTL3, restores lipase activity and enhances the clearance of triglyceride-rich lipoproteins, achieving a significant LDLc reduction independent of the LDL receptor. This mechanism provides a unique therapeutic option for patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH), in whom conventional lipid-lowering treatments are often insufficient. Clinical trials have demonstrated that intravenous administration of evinacumab (15 mg/kg every four weeks) reduces LDLc by approximately 45–50%, together with significant decreases in apolipoprotein B, non-HDL cholesterol, and triglycerides, while maintaining good tolerability in adults, adolescents, and children. Regulatory agencies such as the FDA and EMA have approved its use in HoFH, and recent European guidelines recommend its incorporation in patients who fail to achieve lipid targets. Moreover, its potential usefulness in the management of severe hypertriglyceridemia represents a promising future area of research.

Keywords: Angiopoyetin-like protein 3, Evinacumab, Homozygous familial hypercholesterolemia.

Recibido 09 de Octubre de 2025

Conflictos de interés: El Dr. Walter Masson ha recibido honorarios por presentaciones auspiciadas por Ultragenix. El resto de los autores no declaran conflictos de interés

Correspondencia: Walter Masson: walter.massonhospitalitaliano.org.ar

ROL DE LA ANGPTL3 EN EL METABOLISMO LIPÍDICO

La proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3) es una proteína secretada por el hígado. Su expresión se asocia con un aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDLc). La ANGPTL3 es un polipéptido de 460 aminoácidos (aa) que contiene una secuencia señal característica, un dominio N-terminal helicoidal (necesario para la formación de dímeros o estructuras triméricas en espiral) y un dominio C-terminal globular con homología al fibrinógeno.¹

En pacientes con hipobetalipoproteinemia atípica, se demostró que los hijos afectados eran homocigotos para una mutación en el gen ANGPTL3, que codifica un inhibidor de la lipoproteína lipasa (LPL) y de la lipasa endotelial (LE). Estos individuos presentaban niveles marcadamente reducidos de LDLc, HDLc y triglicéridos.² El dominio N-terminal (aa 17–207), y, en particular, el dominio ácido comprendido entre los aa 61 y 66, modula los niveles de triglicéridos mediante la inhibición reversible de la actividad catalítica de la LPL.³ Dicha enzima se localiza en la superficie luminal del endotelio vascular de los capilares en tejidos extrahepáticos y cumple un papel fundamental en la hidrólisis de los triglicéridos transportados por las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los quilomicrones (QM) en la circulación. Asimismo, la actividad de la LPL en el tejido adiposo blanco es esencial para la captación de ácidos grasos libres derivados de los triglicéridos plasmáticos, los cuales son posteriormente reesterificados y almacenados como triglicéridos. Este proceso constituye un mecanismo clave en el equilibrio energético y en la regulación del metabolismo lipídico sistémico.

La actividad de la LPL en el tejido adiposo blanco se encuentra aumentada en el estado posprandial y disminuida durante el ayuno. En este último contexto, se considera que el músculo esquelético constituye el principal sitio de actividad de la LPL. La LE se localiza en la superficie luminal de las células endoteliales vasculares, al igual que la LPL, y comparte un 44% de homología con esta y un 41% con la lipasa hepática (HL).⁵ A diferencia

de la LPL, la LE muestra una mayor especificidad por la hidrólisis de los fosfolípidos presentes en las lipoproteínas, en especial en las partículas de HDL, más que por los triglicéridos.⁶

En ratones *knock-out* para ANGPTL3, los triglicéridos presentes en las lipoproteínas posprandiales se dirigieron preferentemente al tejido adiposo marrón y al músculo esquelético, en lugar de hacerlo al tejido adiposo visceral. Estos hallazgos sugieren que la deficiencia de ANGPTL3 podría inducir la actividad de la LPL durante la alimentación y acelerar el aclaramiento de los triglicéridos.⁷ Asimismo, Wang *et al.* informaron que los niveles de LDLc se redujeron de manera similar en ratones *knock-out* tratados con un anticuerpo monoclonal anti-ANGPTL3, independientemente de la presencia de los receptores de LDL (LDLR), LRP1 o la apolipoproteína E (ApoE),⁸ lo que indicaría que la reducción del LDLc observada en la deficiencia de ANGPTL3 no se debería al aclaramiento del colesterol mediado por los LDLR. De manera alternativa, los niveles disminuidos de LDLc podrían deberse a una menor tasa de secreción de sus precursores, como las VLDL de origen hepático (Figura 1).

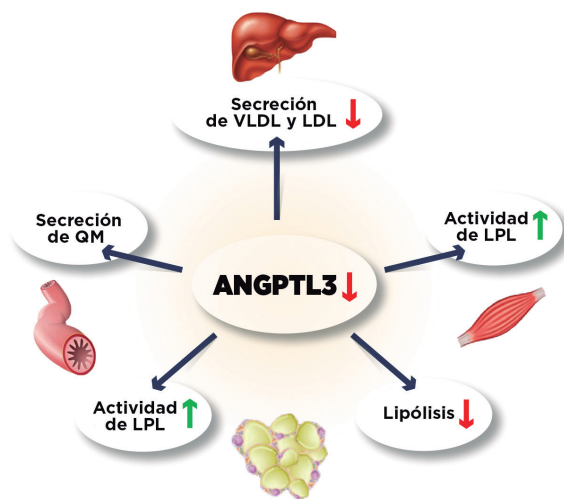


Figura 1: Función de ANGPTL3 en el metabolismo de las lipoproteínas

La deficiencia de ANGPTL3 incrementa la actividad de la LPL en el músculo y el tejido adiposo, lo que acelera el aclaramiento de triglicéridos. Además, reduce la lipólisis en el tejido adiposo y, en consecuencia, disminuye la lipídación de las VLDL. Los niveles disminuidos del LDLc son independientes del receptor de LDL y podrían deberse, al menos en parte, a una menor tasa de secreción de sus precursores, como las VLDL.

ANGPTL3, proteína similar a la angiopoyetina 3; LDLc, colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad; LPL, lipoproteína lipasa; QM, quilomicrones; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

El colesterol, ya sea ingerido con la dieta o sintetizado *de novo* por el hígado, modula la disponibilidad de sustratos para la síntesis hepática de colesterol. En la deficiencia de ANGPTL3, esta menor disponibilidad de sustratos se asocia con la secreción de partículas de VLDL pobres en colesterol. Particularmente, ANGPTL3 es un gen diana de los receptores hepáticos X (LXR), factores de transcripción con capacidad de unión a esteroides.⁹ Los ligandos sintéticos de LXR, así como una dieta rica en colesterol, pueden inducir la expresión de ANGPTL3 en el hígado. Por el contrario, la baja actividad de LXR y la consecuente reducción en la expresión de ANGPTL3 —como ocurre en la deficiencia de ANGPTL3— podrían estar relacionadas con el estado hipocolesterolemia y antilipopéptico hepático.¹⁰

MECANISMO DE ACCIÓN Y CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS DEL EVINACUMAB

Evinacumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante de tipo inmunoglobulina (Ig) G4 (IgG4), que se une de manera específica e inhibe a la ANGPTL3. Esta proteína pertenece a la familia de proteínas similares a la angiopoyetina, se expresa de forma predominante en el hígado y participa en la regulación del metabolismo lipídico mediante la inhibición de la LPL y de la LE.¹¹ Al bloquear este mecanismo, la inhibición de ANGPTL3 restaura la actividad de LPL y LE, favoreciendo la eliminación de los remanentes de VLDL a través del receptor de VLDL y de otros receptores, como las proteínas relacionadas con el LDLR.¹² Este proceso explica por qué la inhibición de ANGPTL3 reduce el LDLc de manera independiente del LDLR, lo que representa una ventaja particular para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar que carecen de actividad funcional del LDLR.¹³

Del mismo modo, el bloqueo de la ANGPTL3 mediante evinacumab reduce tanto los triglicéridos como el HDLc, ya que libera las actividades de la LPL y la LE de la inhibición que ejerce ANGPTL3, facilitando así su acción sobre el catabolismo de lipoproteínas.¹² Un efecto adicional de relevancia clínica es la disminución del LDLc de manera independiente de la presencia del LDLR. Este efecto ocurre al promover el procesamiento de las VLDL y

las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y la depuración de sus remanentes en una etapa previa a la formación de LDL mediante un mecanismo dependiente de la LE.¹⁴

Desde el punto de vista farmacocinético, los modelos recientemente publicados¹⁵ —que actualizaron la información presentada al momento de la aprobación¹¹ e incluyeron datos de niños, adolescentes y adultos— describen un modelo bicompartimental con absorción de primer orden tras la administración subcutánea, y con eliminación tanto lineal como no lineal.¹⁵ El peso corporal se identificó como el principal determinante de la variabilidad farmacocinética en los parámetros de depuración (*clearance*) y volumen de distribución, aunque el rango de variación fue estrecho para el esquema de 15 mg/kg cada 4 semanas: entre -32% y +28% en los límites inferior y superior del intervalo de peso corporal estudiado, en comparación con un individuo de referencia de 74.1 kg.⁵ Otros factores que afectan la variabilidad de las concentraciones incluyen los niveles extremos de actividad de la ANGPTL3 y la presencia de hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo).

En el estado estacionario, la concentración máxima (C_{max}) media \pm el desvío estándar (DE) es de 681 ± 185 mg/l en pacientes adultos tratados con 15 mg/kg cada 4 semanas. La relación de acumulación es de aproximadamente 2 y la concentración valle media \pm DE es de 230 ± 81.3 mg/l en pacientes adultos. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 4.9 l, lo que indica que la distribución es predominantemente vascular.¹¹ La eliminación se produce por degradación a péptidos en plasma, siguiendo las mismas vías de catabolismo que las inmunoglobulinas endógenas.¹⁵

La relación farmacocinética-farmacodinámica del régimen de dosificación actual (15 mg/kg cada 4 semanas) ha demostrado que la concentración media de inhibición estimada (K_m) de ANGPTL3 es de 2.61 mg/l, muy inferior a las concentraciones valle observadas en el estado estacionario. Esto confirma que, a concentraciones clínicamente relevantes, el proceso de eliminación lineal es predominante. De manera interesante, se observó que los niveles basales de ANGPTL3 y el estado de la hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo)

provocaron cambios insignificantes en la exposición sistémica a evinacumab.¹⁶

PRINCIPALES ESTUDIOS CLÍNICOS CON EVINACUMAB Y RECOMENDACIONES ACTUALES

En un ensayo de fase III a doble ciego y controlado con placebo, 65 pacientes (media de edad: 41.7 años, 54% mujeres) con HFHo que recibían terapia hipolipemiente estable fueron asignados aleatoriamente en proporción 2:1 a recibir evinacumab intravenoso (15 mg/kg cada 4 semanas) o placebo.¹⁷ La HFHo está asociada a niveles extremadamente elevados de LDLc y enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura debido a variantes genéticas que generan actividad prácticamente ausente (*null-null*) o disminuida (*non-null*) del LDLR. En este estudio, el LDLc basal promedio era de 255.1 mg/dl y el 91% de los individuos incluidos tenían antecedentes de enfermedad coronaria. A las 24 semanas, el tratamiento con evinacumab produjo una reducción relativa del 47.1% del LDLc respecto al valor basal, en contraste con un aumento del 1.9% en el grupo placebo, lo que causó una diferencia media entre grupos de -49 puntos porcentuales (IC 95%: -65 a -33.1; $P < 0.001$) y una diferencia absoluta de -132.1 mg/dl (IC 95%: -175.3 a -88.9; $p < 0.001$). La reducción se observó tanto en pacientes con variantes *null-null* (-43.4% vs. +16.2%) como *non-null* (-49.1% vs. -3.8%). Se observó, además, una reducción significativa del 36.9%, 51.7% y 50.4% en los niveles de apolipoproteína B (ApoB), colesterol no-HDL (no-HDLc) y triglicéridos, respectivamente. La incidencia de eventos adversos fue comparable entre ambos grupos, respaldando el perfil de seguridad del evinacumab.

Posteriormente, un estudio abierto, con una única rama, evaluó la seguridad y eficacia a largo plazo del evinacumab en adultos y adolescentes con HFHo, tanto en pacientes sin tratamiento previo con el fármaco como en aquellos previamente expuestos en otros ensayos (población total: 116; 102 adultos y 14 adolescentes).¹⁸ Los pacientes recibieron evinacumab intravenoso a una dosis de 15 mg/kg cada 4 semanas junto con terapia hipolipemiente estable durante un período de 104 semanas (mediana). Evinacumab fue generalmente bien

tolerado, manteniendo la eficacia lipídica en forma sostenida. Desde el inicio hasta la semana 24, el tratamiento redujo el LDLc un 43.6% en promedio (mediana: 132 mg/dl), con reducciones del 41.7% en adultos y del 55.4% en adolescentes. Además, el 42.2% de la cohorte total logró una reducción del LDLc $\geq 50\%$ a las 24 semanas (39.2% adultos; 64.3% adolescentes), aumentando a 45.7% a las 48 semanas (45.1% adultos; 50% adolescentes). Asimismo, se observaron reducciones significativas en otros marcadores lipídicos, incluyendo la ApoB (37%), el no-HDLc (46.1%) y los triglicéridos (51.8%).

Por otro lado, un estudio de fase III, abierto, incluyó a 14 pacientes de entre 5 y 11 años con HFHo genéticamente confirmada (homocigotos verdaderos y heterocigotos compuestos), con niveles de LDLc superiores a 130 mg/dl a pesar de recibir una terapia hipolipemiente optimizada.¹⁹ Estos pacientes fueron tratados con evinacumab intravenoso a una dosis de 15 mg/kg cada 4 semanas. El tratamiento produjo una reducción rápida y sostenida del LDLc hasta la semana 24, observándose una disminución significativa ya en la primera semana. La reducción media del LDLc desde el inicio hasta la semana 24 fue del 48.3%. Asimismo, se registraron disminuciones significativas en los niveles de ApoB (-41.3%) y no-HDLc (-48.9%). En cuanto a la seguridad, solo 2 pacientes (14.3%) presentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento, consistentes en náuseas y dolor abdominal.

Es interesante señalar que se ha descrito el caso de una paciente con HFHo en la que el tratamiento con una terapia combinada de inhibidores independientes del LDLR —específicamente, lomitapide y evinacumab— produjo una mejora significativa en los niveles de LDLc, así como la desaparición de la xantomatosis y la regresión de las placas ateroscleróticas.²⁰

Un reciente consenso sobre la HFHo explica la complejidad genética y ofrece recomendaciones pragmáticas para abordar las desigualdades en la atención de estos pacientes.²¹ Entre sus principales recomendaciones, estas guías incorporan en los algoritmos terapéuticos la utilización de terapias novedosas y eficaces, como el evinacumab,

priorizando alcanzar el objetivo de LDLc o reducir la necesidad de LDL-aféresis.

Finalmente, en la reciente actualización de las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) para el abordaje de las dislipidemias (2025), se recomienda el uso de evinacumab en pacientes con HFHo de 5 años o mayores que no alcanzan el objetivo de LDLc con el tratamiento hipolipemiante convencional.²²

Dado que el evinacumab reduce significativamente los niveles de triglicéridos, varios autores han planteado su potencial utilidad en el tratamiento de las hipertrigliceridemias graves, especialmente con el objetivo de disminuir la incidencia de pancreatitis.²³⁻²⁵ Sin embargo, las agencias regulatorias como la FDA (*Food and Drug Administration*) y la EMA (*European Medicines Agency*) solo han aprobado el uso de este fármaco en pacientes con HFHo a partir de los 5 años y los 6 meses de edad, respectivamente.^{11,26}

CONCLUSIÓN

El descubrimiento de la ANGPTL3 y de su papel fundamental en el metabolismo lipídico ha impulsado diversas líneas de investigación en los últimos años, consolidándose en el desarrollo de nuevos tratamientos hipolipemiantes, como el evinacumab. La evidencia actual junto con las recomendaciones formales de las agencias regulatorias y las guías de práctica clínica respaldan el uso de evinacumab como una terapia innovadora en la HFHo, especialmente en pacientes que reciben dosis máximas de tratamientos hipolipemiantes convencionales y no alcanzan los objetivos lipídicos recomendados para esta población. Además, su potencial utilidad en el abordaje de hipertrigliceridemias graves podría convertirse en una realidad en un futuro cercano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Conklin D, Gilbertson D, Taft DW, *et al.* Identification of a mammalian angiopoietin-related protein expressed specifically in liver. *Genomics* 62(3):477-482, 1999.
2. Romeo S, Yin W, Kozlitina J, *et al.* Rare loss-of-function mutations in ANGPTL family members contribute to plasma triglyceride levels in humans. *J Clin Invest* 119(1):70-79, 2009.
3. Shan L, Yu XC, Liu Z, *et al.* The angiopoietin-like proteins ANGPTL3 and ANGPTL4 inhibit lipoprotein lipase activity through distinct mechanisms. *J Biol Chem* 284(3):1419-1424, 2009.
4. Goldberg IJ, Eckel RH, Abumrad NA. Regulation of fatty acid uptake into tissues: lipoprotein lipase- and CD36-mediated pathways. *J Lipid Res.* 50 Suppl(Suppl):S86-90, 2009.
5. Hirata K, Dichek HL, Cioffi JA, *et al.* Cloning of a unique lipase from endothelial cells extends the lipase gene family. *J Biol Chem.* 274(20):14170-14175, 1999.
6. McCoy MG, Sun GS, Marchadier D, Maugeais C, Glick JM, Rader DJ. Characterization of the lipolytic activity of endothelial lipase. *J Lipid Res.* 43(6):921-929, 2002.
7. Wang Y, Gusarova V, Banfi S, Gromada J, Cohen JC, Hobbs HH. Inactivation of ANGPTL3 reduces hepatic VLDL-triglyceride secretion. *J Lipid Res.*56(7):1296-1307, 2015.
8. Wang Y, McNutt MC, Banfi S, *et al.* Hepatic ANGPTL3 regulates adipose tissue energy homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.*112(37):11630-11635, 2015.
9. Baranowski M. Biological role of liver X receptors. *J Physiol Pharmacol* 59 Suppl 7:31-55, 2008.
10. Kaplan R, Zhang T, Hernandez M, *et al.* Regulation of the angiopoietin-like protein 3 gene by LXR. *J Lipid Res.* 44(1):136-143, 2003.
11. European Medicines Agency. Evkeeza: EPAR - Product Information. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evkeeza-epar-product-information_en.pdf
12. Fukami H, Oike Y. ANGPTL3: A Breakthrough Target in Treatment for Dyslipidemia and Atherosclerosis. *J AtherosclerThromb.* 32(9):1071-1078, 2025.
13. Adam RC, Mintah IJ, Alexa-Braun CA, *et al.* Angiopoietin-like protein 3 governs LDL-cholesterol levels through endothelial

- lipase-dependent VLDL clearance. *J Lipid Res.* 61(9):1271-1286, 2020.
14. Reeskamp LF, Millar JS, Wu L, et al. ANGPTL3 Inhibition With Evinacumab Results in Faster Clearance of IDL and LDL apoB in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia-Brief Report. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 41(5):1753-1759, 2021.
15. Bihorel S, Dingman R, Mendell J, et al. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Modeling for Evinacumab in Children, Adolescents, and Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 10(11):1412-1421, 2021.
16. Pu X, Sale M, Yang F, Zhang Y, Davis JD, Al-Huniti N. Population pharmacokinetics and exposure-response modeling for evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 10(11):1412-1421, 2021.
17. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 383(8):711-720, 2020.
18. Gaudet D, Greber-Platzer S, Reeskamp LF, et al. Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolaemia: long-term safety and efficacy. *Eur Heart J.* 45(27):2422-2434, 2024.
19. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, et al. Evinacumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 149(5):343-353, 2024.
20. Khoury E, Lauzière A, Raal FJ, Mancini J, Gaudet D. Atherosclerotic plaque regression in homozygous familial hypercholesterolaemia: a case report of a long-term lipid-lowering therapy involving LDL-receptor-independent mechanisms. *Eur Heart J Case Rep.* 7(1):ytad029, 2023.
21. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J.* 44(25):2277-2291, 2023.
22. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennepe JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 28:120479, 2025.
23. Rosenson RS, George RT, Sanchez RJ, et al. Efficacy of evinacumab in patients with severe hypertriglyceridemia and a history of severe hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis: A phase 2b trial. *J Clin Lipidol.* S1933-2874(25)00345-9, 2025.
24. Rosenson RS, Rader DJ, Ali S, Banerjee P, McGinniss J, Porady R. Evinacumab Reduces Triglyceride-Rich Lipoproteins in Patients with Hyperlipidemia: A Post-Hoc Analysis of Three Randomized Clinical Trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 39(4):925-931, 2025.
25. Rosenson RS, Gaudet D, Ballantyne CM, et al. Evinacumab in severe hypertriglyceridemia with or without lipoprotein lipase pathway mutations: a phase 2 randomized trial. *Nat Med.* 29(3):729-737, 2023.
26. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves Novel Treatment for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2021 Feb 11 [Cited 2025 Sep 10]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-patients-genetic-form-severely-high-cholesterol-0>.

Implicancia clínica y metabólica de la Lp(a) en el embarazo

Clinical and metabolic implications of Lp(a) in pregnancy

Dra. Paula Anabella Fernández¹, Dra. María Romera², Dra. Silvina Cuartas³

¹Médica. Especialista en Medicina Interna, Diabetes, certificada en Obesidad (WOF- SCOPE). Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

²Médica cardióloga. Jefa del Servicio de Cardiología del Hospital Nacional Ramón Carrillo, Luján, Argentina

³Médica pediatra. Experta en Lípidos (SAL). Directora Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción: Es esencial considerar el rol de la lipoproteína a (Lp(a)) durante el embarazo, donde los niveles muestran un aumento significativo. Se trata de una lipoproteína inflamatoria que puede inducir disfunción endotelial tanto a nivel sistémico como placentario, correlacionándose con hipertensión arterial materna, riesgo de preeclampsia, parto prematuro y bajo peso al nacer.

El objetivo principal de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica sobre la Lp(a) como marcador de riesgo metabólico en pacientes embarazadas y su potencial implicancia como predictor de comorbilidades propias del embarazo, además de describir y analizar la potencial relevancia de su determinación durante la gestación.

Material y método: Se realizó una revisión bibliográfica sobre las características de la Lp(a) en mujeres embarazadas de los últimos 25 años. Los datos relevantes encontrados se agruparon en cinco dominios: 1) características bioquímicas y valores de riesgo, 2) carga genética y determinantes de variabilidad, 3) metabolismo lipídico y de la Lp(a) durante el embarazo, 4) influencia de su elevación en las complicaciones del embarazo y el riesgo cardiovascular, 5) diabetes mellitus, diabetes gestacional y Lp(a).

Discusión: La Lp(a) elevada durante la gestación puede contribuir a la disfunción endotelial y los eventos adversos; esta se propone como biomarcador útil para identificar embarazos con riesgo metabólico y cardiovascular.

Conclusiones: Se recomienda la medición de la Lp(a) en embarazos con riesgo elevado debido a su potencial impacto en la morbimortalidad materna, el pronóstico perinatal y el riesgo cardiovascular futuro. Las mujeres embarazadas con Lp(a) elevada deberían ser controladas por un equipo multidisciplinario para una monitorización y un plan de abordaje individualizado.

Palabras clave: Lipoproteína(a), embarazo, riesgo metabólico, riesgo cardiovascular y diabetes gestacional

Abstract

Introduction: It is essential to consider the role of lipoprotein a (Lp(a)) during pregnancy, as its levels show a significant increase. This inflammatory lipoprotein can induce endothelial dysfunction at both systemically and placental levels. This elevation correlates with maternal hypertension, risk of preeclampsia, premature birth, and low birth weight.

The main objective of this study is to conduct a literature review on Lp(a) as a metabolic risk marker in pregnant patients and its potential implication as a predictor of pregnancy-related comorbidities, as well as to describe and analyze the potential relevance of its determination during gestation.

Material and method: A literature review was conducted on the characteristics of Lp(a) in pregnant women over the last 25 years. The relevant findings were grouped into five points: biochemical characteristics, genetic load and determinants of variability, lipid metabolism during pregnancy, influence of its elevation on complications and cardiovascular risk, diabetes mellitus, gestational diabetes, and Lp(a).

Discussion: Elevated Lp(a) levels during pregnancy may contribute to endothelial dysfunction and adverse outcomes, suggesting its potential as a useful biomarker for identifying pregnancies at metabolic and cardiovascular risk.

Conclusions: Measurement of Lp(a) is recommended in pregnant women at high risk due to its potential impact on maternal morbidity and mortality, perinatal prognosis, and future cardiovascular risk. If a pregnant woman presents elevated Lp(a), it is essential that she be managed by a multidisciplinary team for individualized monitoring and care planning.

Keywords: Lipoprotein(a), pregnancy, metabolic risk, cardiovascular risk, gestational diabetes

Recibido en 01 de noviembre 2025

Los autores no declaran conflictos de interés

Correspondencia:

Dra. Paula Anabella Fernández: paulafernandez.med@gmail.com
Scalabrini Ortiz 2083 PB B. Ciudad Autónoma de Bs.As.

INTRODUCCIÓN

La lipoproteína(a) —en adelante, Lp(a)— es una forma modificada del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDLc) en la cual una gran glicoproteína (ApoA) se une en forma covalente a la ApoB. Su elevación tiene una alta prevalencia en todo el mundo (1 en 5); no obstante, hasta hace algunos años, la Lp(a) era poco utilizada en la práctica clínica.¹ En la actualidad, su rol en la cardiología preventiva está bien establecido y ha tomado mayor relevancia en los últimos años. Numerosos estudios han demostrado que niveles elevados de Lp(a) se asocian con mayor riesgo de aterotrombosis (enfermedad coronaria, arteriopatía obstructiva y accidente cerebrovascular).^{2,3}

Durante el embarazo, se produce un estado fisiológico de resistencia a la insulina que se refleja en importantes transformaciones del metabolismo lipídico; estos cambios incrementan el riesgo aterogénico y pueden condicionar la aparición de diabetes gestacional.⁴ Todo esto refuerza la importancia de determinar la Lp(a) en el curso del embarazo, ya que, al igual que otras lipoproteínas, la Lp(a) se incrementa durante la gestación, pudiendo duplicar su valor.⁵ En la actualidad, su medición en las gestantes no se utiliza como una prueba de rutina; sin embargo, cabe preguntarse lo siguiente: ¿podría ser este marcador un condicionante para el desarrollo de alteraciones clínico-metabólicas propias de la gestación, como la diabetes gestacional (DBTG), la preeclampsia, el parto prematuro o el retardo del crecimiento intrauterino (RCIU)?

El objetivo principal de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica de la Lp(a) como marcador de riesgo metabólico en pacientes embarazadas y su potencial implicancia como predictor de comorbilidades propias del embarazo, además de describir y analizar la potencial relevancia de su determinación durante la gestación.

Se realizó una revisión bibliográfica acorde con el objetivo planteado sobre las características e implicancias de la Lp(a) en mujeres embarazadas. Para la localización de los documentos bibliográficos, se utilizaron varias fuentes documentales y se revisaron artículos originales en inglés y en español indizados en las bases de datos de Medline/PubMed, SciELO, BVS España, Sociedad

Iberoamericana de Información Científica (SIIC), Ediciones DOYMA y Elsevier de los últimos 25 años (entre 2000 y 2025), de enero a enero.

Las palabras clave utilizadas fueron “lipoproteína(a)”, “embarazo”, “riesgo metabólico”, “riesgo cardiovascular” y “diabetes gestacional” (DBTG). Los registros obtenidos, tras la combinación de las diferentes palabras clave, fueron 42 trabajos. También se realizó una búsqueda en Google Académico utilizando los mismos términos. Se seleccionaron los documentos que contenían información sobre los aspectos asociados con el objetivo de esta revisión. Se resumió la información; se identificaron los aspectos relevantes sobre el tema ya conocidos, los desconocidos y los controvertidos. Se descartaron 4 trabajos por tratarse de estudios clínicos anteriores al año 2000.

Los datos relevantes de los trabajos revisados se agruparon en cinco dominios: 1) características bioquímicas y valores de riesgo, 2) carga genética y determinantes de variabilidad, 3) metabolismo lipídico y de la Lp(a) durante el embarazo, 4) influencia de su elevación en las complicaciones del embarazo y el riesgo cardiovascular, 5) diabetes mellitus, diabetes gestacional y Lp(a).

NIVELES DE LP(A) Y CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS

La Lp(a) se puede medir de dos maneras diferentes: como masa, en mg/dl, o como número de partículas, en nmol/l. Se ha establecido que las personas con niveles de Lp(a) < 75 nmol/l (o 30 mg/dl) podrían considerarse de bajo riesgo, mientras que aquellas con niveles de Lp(a) ≥ 125 nmol/l (o 50 mg/dl) se consideran de alto riesgo cardiometabólico.⁶ Un nivel elevado de Lp(a) ha demostrado ser un factor independiente de riesgo, causal de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y de estenosis aórtica.² La Lp(a) tiene similitud con la lipoproteína de baja densidad del colesterol (LDLc), principalmente porque ambas poseen un núcleo rico en lípidos donde se encuentra la molécula aterogénica apolipoproteína B100 (ApoB100). Sin embargo, a diferencia de aquella, la capa externa de la Lp(a) se caracteriza por la presencia de la apolipoproteína A (ApoA), molécula compuesta

por unidades repetitivas de estructuras proteicas conocidas como *kringles* o bucles.¹

El subtipo *Kringles* IV tipo 2 (KIV-2) es de particular interés, ya que presenta un número variable de repeticiones, determinado genéticamente, que da lugar a una diversidad de tamaños de ApoA. El número de repeticiones es inversamente proporcional al tamaño de las isoformas de ApoA, al número de partículas circulantes en sangre y al riesgo cardiovascular.¹

La variabilidad genética afecta los niveles y la función. Las isoformas con menos repeticiones KIV-2 generan niveles más altos de Lp(a) y tienen una mayor afinidad por el plasminógeno, lo que inhibe la fibrinólisis y aumenta el riesgo de trombosis y eventos cardiovasculares.⁷

Actualmente existe consenso internacional entre la *European Society of Cardiology* (ESC) y la *National Lipid Association* (NLA) de medir la Lp(a) al menos una vez en la vida en pacientes mayores de 18 años.^{8,9}

La mayoría de los consensos, enfoques terapéuticos y guías de práctica clínica actuales expresan las mediciones de esta lipoproteína en unidades de masa (mg/dl). Sin embargo, este enfoque no es del todo correcto, ya que estas pruebas determinan la fracción proteica de la ApoA y no la masa. Además, las isoformas de la ApoA tienen un peso molecular variable, que no permite una conversión exacta entre masa y unidades molares.¹⁰

Aunque no se recomienda realizar la conversión, para el traspaso de mg/dl a nmol/l, se puede multiplicar el valor por 2 o por 2.5, teniendo en cuenta que esta conversión es poco exacta y que solo debería realizarse en los pacientes que se encuentran en zonas limítrofes (con valores muy altos o muy bajos).⁸

La *National Lipid Association* ha establecido que por encima del umbral de 50 mg/dl o 100 nmol/l se incrementa el riesgo,¹¹ mientras que la *American Heart Association* (AHA) y el *American College of Cardiology* (ACC) consideran que los umbrales de 50 mg/dl o 125 nmol/l definen un mayor riesgo cardiovascular.⁶ La *European Atherosclerosis Society* (EAS), en su documento de consenso de

2022, establece una zona gris (entre 30 y 50 mg/dl), la cual podría ser relevante en pacientes que presentan otros factores de riesgo.¹⁰ Recientemente en 2024, Nordestgaard *et al.* publicaron en *Lancet* un gráfico que resume los niveles de riesgo en función de los valores de Lp(a) en las distintas unidades.¹²

CARGA GENÉTICA Y DETERMINANTES DE VARIABILIDAD

La Lp(a) es una partícula transportadora de lípidos sintetizada en el hígado y está determinada genéticamente (hasta en un 90%), sobre todo por el gen *LPA*, lo que le confiere poca variabilidad en sus niveles sanguíneos a lo largo de la vida y, por lo tanto, no se requieren mediciones repetidas.^{1,8}

Las concentraciones plasmáticas de Lp(a) son principalmente hereditarias y están controladas, en gran medida, por un único locus genético ubicado en el cromosoma 6; no se ven influenciadas por la edad, el sexo, el estado de ayuno, la inflamación ni por el estilo de vida.¹³ Los valores individuales son algo más altos en mujeres que en varones (5-10%) y, generalmente, permanecen estables con el paso de los años.¹⁴

Ejercicio y estilo de vida (tratamiento no farmacológico)

Las modificaciones del estilo de vida parecen tener efectos mínimos. Factores como las dietas reducidas en grasas saturadas disminuyen solo levemente los niveles de Lp(a) y los estudios que evaluaron los efectos de la actividad física y el ejercicio han reportado cambios mínimos.^{1,15}

Patología asociadas (hepato-renal)

Dado que la Lp(a) se produce en el hígado, se observa una reducción de sus niveles en la enfermedad hepática. Asimismo, debido a que esta proteína se elimina por la vía renal, sus valores se incrementan frente a la aparición de enfermedades renales (alteración de la síntesis o del catabolismo).¹⁶

Las alteraciones renales graves tienden a aumentar la Lp(a) a través del aumento de la síntesis hepática asociada a proteinuria o a un descenso del catabolismo renal.¹⁷

Ciclos o etapas hormonales

Las hormonas que condicionan la concentración de lipoproteínas afectan también la concentración de Lp(a).^{5,16} Las alteraciones tiroideas influyen su concentración de la misma forma que lo hacen en relación con el LDLc (el hipertiroidismo la disminuye y el hipotiroidismo la aumenta).

Se ha observado que los cambios en las hormonas sexuales endógenas tienen efectos mínimos sobre sus niveles y se ha reportado un aumento del 27% después de la menopausia. La terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas reduce los niveles de Lp(a) en un 12-25%, aproximadamente.¹⁸

METABOLISMO LIPÍDICO Y DE LA LP(A) DURANTE EL EMBARAZO

Los cambios en el metabolismo lipídico durante la gestación tienen como finalidad la acumulación de reservas (fase anabólica de lipogénesis o almacenamiento) para ser utilizadas al final del embarazo como fuente de energía (fase catabólica o lipolítica).¹⁹ Se produce progresivamente un estado de resistencia a la insulina que se refleja en el perfil lipídico materno, con incremento de los niveles de triglicéridos, colesterol total (CT) y LDLc, principalmente en el tercer trimestre. Los estrógenos aumentan la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) e inhiben la lipoproteinlipasa hepática y periférica, aumentando los triglicéridos, mientras que la progesterona incrementa la resistencia a la insulina y estimula la síntesis hepática de colesterol. Se estima que los triglicéridos maternos aumentan de 3-4 veces en comparación con los valores previos al embarazo, el CT se incrementa en un 50% y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDLc) en aproximadamente un 30%²⁰ debido a que estimulan la síntesis hepática de ApoA1.²¹

Un aumento de VLDL promueve el enriquecimiento de triglicéridos y la posterior hidrólisis con remodelación de estas partículas, dando origen a LDL pequeñas y densas, aun en presencia de una baja actividad de la lipasa hepática. Estas formas de menor tamaño formadas durante el embarazo tienen un aclaramiento reducido, lo que contribuye al depósito endotelial en la fase tardía de la gestación.²²

Independientemente de la presencia de otros factores de riesgo conocidos (índice de masa corporal elevado, edad, resistencia a la insulina y antecedentes familiares de diabetes), las mujeres con LDLc elevado y HDLc bajo antes de la gestación tienen mayor riesgo de presentar DBTG, y lo mismo sucede con las pacientes que presentan concentraciones elevadas de triglicéridos (con un riesgo aún mayor cuando se asocia con obesidad). En cambio, las mujeres delgadas con HDLc alto estarían protegidas.²²

La Lp(a) aumenta durante el embarazo, alcanzando su punto máximo (que puede ser del doble) a mediados del segundo trimestre, y regresa a sus valores basales a los seis meses después del parto.^{5,16,23,24}

INFLUENCIA DE LA LP(A) ELEVADA EN LAS COMPLICACIONES DEL EMBARAZO Y EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR

A pesar de que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en las mujeres, el riesgo cardiovascular femenino está subestimado tanto por las pacientes como por el equipo de salud.⁵ Resulta esencial considerar el papel de la Lp(a) durante el embarazo, dado que sus niveles muestran un aumento significativo y pueden duplicarse entre las semanas 10 y 35 de la gestación.²⁵ Debido a que se trata de una lipoproteína inflamatoria, la Lp(a) funciona como un reactante de fase aguda.^{24,26} Es por ello que las mujeres con niveles genéticamente elevados de Lp(a) antes de la gestación podrían desarrollar disfunción endotelial, lo que podría afectar el desarrollo placentario y correlacionarse con hipertensión arterial materna, aumentando, en consecuencia, el riesgo de preeclampsia, parto prematuro y bajo peso al nacer.²⁷ Además, debido a sus propiedades antifibrinolíticas, la Lp(a) favorecería el estado protrombótico, que contribuye a la aparición de parto prematuro, bajo peso al nacer y muerte intrauterina.²⁸ (Figura 1) Por otra parte, los estrógenos pueden afectar la síntesis y depuración de la Lp(a).

En el año 2000, Sattar *et al.* estudiaron la fibrinólisis en el embarazo normal y observaron que la duplicación de los niveles de Lp(a) podría influir en la fibrinólisis.²⁹ En 2005, Otero *et al.* realizaron un

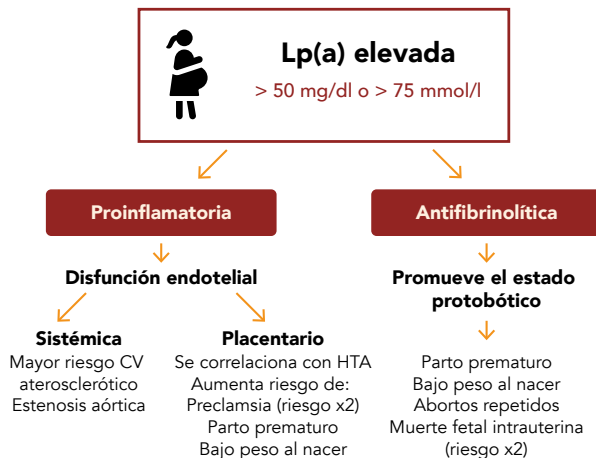


Figura 1. Repercusión de la Lp(a) elevada en las complicaciones del embarazo y el riesgo cardiovascular

LP(a), lipoproteína(a); HTA, hipertensión arterial; CV, cardiovascular.

trabajo en Uruguay para establecer la prevalencia de altas concentraciones de Lp(a) en embarazos complicados con RCIU y observaron una asociación significativa, con valores que oscilaron entre 930 y 2020 mg/l. El 100% de las pacientes con RCIU presentaron valores elevados fuera del embarazo, lo que confirma su origen genético, y todas aquellas que presentaron niveles altos de Lp(a) tenían antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.³⁰ Sin embargo, ese mismo año, Mantén *et al.*²⁶ publicaron una amplia revisión que abarcó más de 30 años, centrada en la importancia de la determinación de la Lp(a) durante el embarazo normal y el complicado con preeclampsia o RCIU, sin obtener resultados concluyentes respecto a esta asociación.

Tras evaluar los estudios publicados sobre el tema, en 2011 Pedreira *et al.* concluyeron que no existía evidencia suficiente para justificar la determinación de la Lp(a) en forma sistemática en la mujer embarazada, como factor de riesgo obstétrico.² No obstante, en las mujeres con patología obstétrica previa (abortos repetidos, RCIU, preeclampsia) y antecedentes familiares de enfermedad aterotrombótica, se debería considerar su determinación, aunque no exista ninguna medida terapéutica específica.

Todoric *et al.*, en 2013, estudiaron a 64 mujeres con diabetes gestacional y 165 con tolerancia normal a la glucosa a quienes les midieron los niveles séricos de Lp(a) en ayunas entre las 24 y las 28 semanas de gestación. No observaron diferencias significativas

en las concentraciones entre ambos grupos y los niveles no se correlacionaron con los marcadores de resistencia a la insulina (índice HOMA, nivel de glucosa e insulina en ayunas o alteraciones de la prueba de tolerancia a la glucosa).³¹ Los niveles de Lp(a) en embarazadas no difieren en presencia o ausencia de diabetes gestacional y, si bien algunos componentes del perfil lipídico, como los triglicéridos y el HDLc, influyen en la resistencia a la insulina durante el embarazo, la Lp(a) no resultaría afectada.³¹

En 2016, Romagnuolo *et al.* analizaron las concentraciones de Lp(a) en relación con cada complicación del embarazo y observaron niveles significativamente más altos en mujeres con antecedentes de muerte fetal intrauterina (con un riesgo 2.5 veces mayor) y preeclampsia (2 veces mayor).³² En la Tabla 1 se resume la información suministrada en esta sección.

Tabla 1. Estudios publicados sobre Lp(a) como biomarcador de riesgo durante la gestación

Autores y año de publicación	Ref. bibliográfica	Conclusiones
Mantén <i>et al.</i> , 2005	26	No encontraron resultados concluyentes respecto a esta asociación entre elevación de Lp(a) en el embarazo y preeclampsia o RCIU.
Otero <i>et al.</i> , 2005	30	Encontraron una asociación significativa entre las altas concentraciones de Lp(a) y RCIU, con valores que oscilaron entre 930 y 2020 mg/L.
Pedreira <i>et al.</i> , 2011	2	Tras evaluar los estudios publicados, concluyeron que no existe evidencia que justifique la determinación de la Lp(a) en forma sistemática en la mujer embarazada. Solo debería considerarse en las mujeres con patología obstétrica previa (abortos repetidos, RCIU, preeclampsia) y antecedentes familiares de enfermedad aterotrombótica.
Todoric <i>et al.</i> , 2013	31	Los niveles de Lp(a) en embarazadas no difieren con respecto a la presencia o ausencia de diabetes gestacional.
Romagnuolo <i>et al.</i> , 2016	32	Observaron niveles significativamente más altos de Lp(a) en mujeres con antecedentes de muerte fetal intrauterina y preeclampsia, con un riesgo 2.5 y 2 veces mayor, respectivamente.

Lp(a), lipoproteína(a); RCIU, retardo del crecimiento intrauterino.

Como ya se mencionó, las alteraciones del metabolismo lipídico durante el embarazo se producen para garantizar el aporte de nutrientes al feto. No obstante, pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular o promover complicaciones para el producto de la gestación.⁵ Los niveles elevados de Lp(a), específicamente, podrían influir en la evolución del embarazo, aumentando el riesgo de complicaciones propias de esta etapa, al elevar el riesgo de eventos cardiovasculares maternos (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca).²⁸ Las complicaciones del embarazo, como la preeclampsia y los trastornos hipertensivos relacionados con el embarazo, la diabetes gestacional, el desprendimiento de placenta, el parto prematuro, la muerte fetal y el bajo peso al nacer, se reconocen como “potenciadores de riesgo” para desarrollar hipertensión, DBT2, síndrome metabólico, dislipidemia, aterosclerosis subclínica y enfermedad cardiovascular manifiesta.⁴

Es importante tener en cuenta que los antecedentes de complicaciones ocurridas durante el embarazo se reconocen como factores que aumentan el riesgo materno de enfermedad cardiovascular a lo largo de la vida.⁵

La importancia de la elevación de Lp(a) radica en su fuerte asociación con enfermedades cardiovasculares, reconocida como un factor de riesgo independiente, causal de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y estenosis aórtica.³³ No obstante, el riesgo absoluto depende, fundamentalmente, del valor de LDLc y reducirlo disminuye significativamente el riesgo cardiovascular, especialmente en prevención primaria.³⁴

DIABETES MELLITUS, DIABETES GESTACIONAL Y LP(A)

Se define como DBTG a cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se presente o se detecte por primera vez durante la gestación.⁴ Afecta aproximadamente al 16.5% de los embarazos en el mundo y esta cifra va en aumento debido al incremento creciente de la obesidad, asociado a otros factores como la edad materna (≥ 35 años) y los antecedentes familiares de DBT, que incrementan el riesgo.³⁵

Resulta de suma importancia identificar a pacientes con alto riesgo de DBTG en el primer trimestre para tratar precozmente la disfunción metabólica con el objetivo de prevenir posibles complicaciones fetales y maternas.⁴

Las embarazadas con DBTG tienen un alto riesgo de desarrollar hipertensión arterial, preeclampsia, complicaciones cardiovasculares, enfermedades metabólicas y un mayor riesgo de desarrollar DBT en el futuro.³⁵ El feto puede presentar macrosomía, muerte fetal, prematuridad, hiperinsulinemia e hipoglucemia neonatal.³⁵

La *American Diabetes Association* (ADA) y la *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) recomiendan diagnosticar la DBTG mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa entre las semanas 24 y 28. Es importante mencionar que cuando la madre presenta DBTG, la dislipidemia que se genera es proaterogénica, con elevación del índice aterogénico (LDLc /HDLc), a diferencia del embarazo fisiológico, que permanece sin cambios. Esto se debe a que los valores de HDLc suelen ser más bajos en mujeres con DG durante el segundo y el tercer trimestre.¹⁹ Esta dislipidemia propia de la DBTG es potencialmente dañina, dado que la mayor disponibilidad de triglicéridos en la unidad feto-placentaria proporciona sustratos adicionales para la síntesis de lípidos fetales, con mayor riesgo de macrosomía.³⁵ Por lo tanto, el perfil lipídico debería monitorearse periódicamente en el transcurso del embarazo.

Como ya se mencionó, los niveles elevados de Lp(a) se correlacionan con mayor riesgo de aterosclerosis, y la diabetes coexistente le confiere un riesgo aún mayor en forma sinérgica. También se ha demostrado una asociación significativa con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con prediabetes.³⁶

La coexistencia de la diabetes tipo 2 y niveles elevados de Lp(a) parece amplificar sinérgicamente el riesgo cardiovascular;³⁷ las alteraciones observadas que pueden explicar la excesiva aterogenicidad de la Lp(a) incluyen la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y, potencialmente, un aumento anormal en la cantidad de la proteína $\beta 2$ -glicoproteína I ($\beta 2$ -GPI) que se une a la Lp(a)

para formar los complejos β 2-GPI-Lp(a); estos últimos pueden aumentar el riesgo de trombosis y morbilidad gestacional, especialmente en pacientes con síndrome antifosfolípido.³⁸ Sin embargo, la relación entre la diabetes y la Lp(a) es paradójicamente inversa dado que las concentraciones plasmáticas bajas se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar diabetes, aunque los mecanismos subyacentes aún no se comprenden completamente. Por otra parte, otros autores han demostrado que las concentraciones plasmáticas elevadas aumentan el riesgo de complicaciones diabéticas microvasculares y macrovasculares.³⁷ Resulta relevante comprender la asociación entre la DBT2 y los niveles de Lp(a) debido al papel fundamental que ambas entidades desempeñan en el riesgo general de enfermedad cardiovascular.

CONSIDERACIONES FINALES

Para finalizar, recordamos el interrogante planteado inicialmente en esta revisión: ¿Podría ser este marcador, la Lp(a), un condicionante para el desarrollo de alteraciones clínico-metabólicas propias de la gestación?

En numerosos estudios de la revisión bibliográfica efectuada se encontró que los niveles elevados de Lp(a) durante el embarazo se correlacionaron con mayor riesgo de complicaciones, como la preeclampsia, el parto prematuro y el bajo peso al nacer, debido a su acción inflamatoria, protrombótica y de disfunción endotelial. No obstante, la evidencia no es concluyente y se necesitan más estudios para conocer el rol definitivo de la Lp(a) en la gestación.

Diversas sociedades profesionales y consensos destacan la recomendación de realizar el monitoreo de los valores lipídicos durante la gestación y en el posparto. La medición de Lp(a) podría proporcionar información adicional. Si bien no es una prueba de rutina, su determinación en el embarazo debería evaluarse según el contexto clínico de cada caso. Es recomendable su medición cuando las embarazadas presentan enfermedad cardiovascular, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, factores de riesgo incluidos hipertensión, obesidad, dislipidemia, diabetes, así como antecedentes en

gestas previas o en curso de preeclampsia, DG u otras complicaciones obstétricas. Valores de Lp(a) genéticamente elevados al inicio del embarazo y su posterior aumento fisiológico pueden comprometer las arterias placentarias y alterar la salud materna y fetal.

Considerar los niveles de Lp(a) en las mujeres embarazadas podría facilitar la estratificación del riesgo cardiovascular y contribuiría a desarrollar intervenciones específicas y estrategias de prevención. Si bien en la actualidad no existe un tratamiento farmacológico efectivo para reducir el nivel de la Lp(a), conocer este valor resulta necesario para categorizar o estratificar el riesgo de cada paciente y ajustar las metas terapéuticas de manera acorde en forma individualizada.

CONCLUSIONES

- Se recomienda la medición de la Lp(a) en embarazadas con riesgo elevado debido a su potencial impacto en el pronóstico perinatal y el riesgo cardiovascular futuro.
- Si una mujer embarazada presenta una Lp(a) elevada, es esencial que su caso sea evaluado por un equipo multidisciplinario para una monitorización y un plan de abordaje individualizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garzona-Navas AF. Lipoproteína (a) y Riesgo Cardiovascular. Rev Costarric Cardiol [Internet] 26 (1):3-6, 2024.
2. Pedreira Graciela, Guillermo Cecilia. Trombofilia y embarazo: Pautas de diagnóstico y tratamiento Lipoproteína A. Arch Med Int 33(2):S14-S15, 2011.
3. Langsted A, Kamstrup P, Nordestgaard B. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. Eur Heart J 40:2760-2770, 2019.
4. Wu TK, Zhang Ch, Mol B, Kawa A, Li Ch, Chen L, et al. Early Prediction of Gestational Diabetes Mellitus in the Chinese Population via Advanced Machine Learning. J Clin Endocrinol Metab 8;106(3):e1191-e1205, 2021.
5. Corral P, Matta M, Aguilar-Salinas C, Mehta R, Berg G, Ruscica M, et al. Lipoprotein(a)

- throughout life in women. *J Prev Cardiol* 20:100885, 2024.
6. Arnett D, Blumenthal R, Albert A, Buroker A, Goldberger Z, Hahn J, et al. ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 140:e563-95, 2019.
 7. Volgman A, Koschinsky M, Mehta A, Rosenson RS. Genetics and Pathophysiological Mechanisms of Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc* [Internet] 13:33654, 2024.
 8. Kronenberg F. Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? *Atherosclerosis* 349:123-35, 2022.
 9. Koschinsky M, Bajaj A, Boffa M, Dixon D, Ferdinand K, Gidding S, et al. A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice. *J Clin Lipidol* 18(3):e309-e310, 2024.
 10. Delgado-Lista J, Mostaza J, Arrobas-Velilla T, Blanco-Vacacá F, Masana L, Botet JF, et al. Consenso sobre Lipoproteína (a) de la Sociedad Española de Arterioesclerosis. Revisión bibliográfica y recomendaciones para la práctica clínica. *Clínica e Investigación en Arterioesclerosis* 36:243-266, 2024.
 11. Wilson D, Jacobson T, Jones P, Koschinsky M, McNeal C, Nordestgaard B, et al. Use of Lipoprotein (a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A Scientific Statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 13:374-392, 2019.
 12. Nordestgaard, Børge G, Langsted A. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Lancet* 404(10459):1255-1264, 2024.
 13. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: A European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 43:3925-3946, 2022.
 14. Reyes-Soffer G, Ginsberg H, Berglund L, Duell P, Heffron S, Kamstrup P, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 42: e48-60, 2022.
 15. Tada H, Yamagami K, Sakata K, Usui S, Kawashiri M, Takamura M, et al. Healthy lifestyle, lipoprotein(a) levels and the risk of coronary artery disease. *Eur J Clin Investig* 54(1):e14093, 2024.
 16. Khovidhunkit W, Feingold K, Ahmed S, Anawalt B, Blackman M, Boyce A, et al. Lipoprotein(a). In: *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000; 2023.
 17. Hopewell JC, Haynes R, Baigent C. The role of lipoprotein (a) in chronic kidney disease. *J Lipid Res* 59: 577-585, 2018.
 18. Vaverková H, Karásek D, Halenka M, Cibíčková L, Kubíčková V. Inverse association of lipoprotein (a) with markers of insulin resistance in dyslipidemic subjects. *Physiol Res* 66(Suppl 1):S113-S120, 2017.
 19. Aguilar Cordero MJ, Quirantes Morillas M, Rivero Blanco T, Rojas Carvajal AM, Pérez Castillo IM, Sánchez López AM. Variación del perfil lipídico durante el embarazo y su relación con las enfermedades metabólicas. *JONNPR* 6(8):1064-78, 2021.
 20. Pusukuru R., Shenoj A.S., Kyada P.K., Ghodke B., Mehta V., Bhuta K et al. Evaluation of Lipid Profile in Second and Third Trimester of Pregnancy. *J Clin Diagn Res* 10:QC12-QC16, 2016.
 21. Cuartas S, Pilutik T. Dislipidemias y alteraciones del perfil lipídico durante el embarazo. *RAL* 4(1):10-17, 2020.
 22. Cabrera-Figueroa I, Rodríguez-Suri A, Luaces-Sánchez P, Cruz-Fernández C, Coll-Bujardón D, Rodríguez-Rosa Y. Perfil lipídico materno como predictor de diabetes gestacional. *AMC* [Internet] 25(2), 2021.
 23. Mori M, Mori A, Saburi. Levels of Lpa in normal and compromised pregnancy. *J Perinatal Med* 31:23-28, 2003.
 24. Manten GT, Franx Y, van der Hoek T. Changes of plasma Lpa during and after normal

- pregnancy in Caucasians. *J Matern Fetal Neonatal Med* 14(2):91-95, 2003.
25. Fanshawe A, Ibrahim M. The current status of lipoprotein(a) in pregnancy: a literature review. *J Cardiol* 61:99-106, 2013.
26. Manten G, van der Hoek, Marko S, Voorbij HA, Hameeteman TM, Visser GH, Franx A. The role of lipoprotein a in pregnancies complicated by preeclampsia. *Med Hypothese* 64(1):162-169, 2005.
27. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Penson PE, Banach M. What do we know about the role of lipoprotein(a) in atherogenesis 57 years after its discovery? *Prog Cardiovasc Dis* 63:219-227, 2020.
28. Abu-Awwad S, Craina M, Boscu L, Bernad E, Ciordas P, Marian C, et al. Lipid profile variations in pregnancies with and without cardiovascular risk: consequences for both mother and newborn. *Children (Basel)* 10(9):1521, 2023.
29. Sattar N, Clark P, Greer I, Shepherd J, Packard C. Lipoprotein (a) levels in normal pregnancy and in pregnancy complicated with pre-eclampsia. *Atherosclerosis* 148(2):407-411, 2000.
30. Otero AM, Dellepiane M. Prevalencia de altas concentraciones de Lpa en embarazos complicados con RCIU. *Rev Med Urug* 21(3), 2005.
31. Todoric J, Handisurya A, Leitner K, Harreiter J, Hoermann G, Kautzky-Willer A. Lipoprotein(a) is not related to markers of insulin resistance in pregnancy. *Cardiovasc Diabetol* 12:138, 2013.
32. Romagnuolo I, Sticchi E, Attanasio M, Grifoni E, Cioni G, Cellai, et al. Searching for a common mechanism for placenta-mediated pregnancy complications and cardiovascular disease: role of lipoprotein(a). *Fertil Steril* 105(5):1287-1293.e3, 2016.
33. Machado F, Reyes X. ¿Qué debe saber el cardiólogo clínico sobre la lipoproteína (a)? *Rev Urug Cardiol* 34: 333-340, 2019.
34. Verbeek R, Hoogeveen R, Langsted A, Stiekema L, Verweij S, Hovingh G, et al. Cardiovascular disease risk associated with elevated lipoprotein(a) attenuates at low LDL-C levels in a primary prevention setting. *Eur Heart J [Internet]* 39(27): 2589, 2018.
35. Plows J, Stanley J, Baker P, et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 19(11):3342-3363, 2018.
36. Corral C, Arrupe M, Lavalle Cobo A, Giménez S, Renna NF. Exploring the interplay between diabetes and Lp(a): implications for cardiovascular risk. *Curr Diab Rep* 24(7):167-172, 2024.
37. Tsamouris D, Kosmas CE, Rallidis LS. Is inverse association between lipoprotein(a) and diabetes mellitus another paradox in cardiometabolic medicine? *Expert Rev Endocrinol Metab* 19(1):63-70, 2024.
38. McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, Pericleous C, Giles I, Ripoll V, et al. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood Rev* 39:100610, 2020.

Nuevo documento de opinión de expertos sobre la incorporación de la terapia combinada en los algoritmos de tratamiento para el abordaje de la dislipidemia

New expert opinion document on the incorporation of combination therapy into treatment algorithms for the management of dyslipidaemia.

Dr. Walter Masson¹

¹ Departamento de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La Sociedad Europea de Cardiología (*European Society of Cardiology*, ESC) ha publicado recientemente un documento de opinión de expertos sobre la incorporación de la terapia combinada en los algoritmos de tratamiento para el abordaje de la dislipidemia.¹ Este documento propone que, con el fin de reducir el riesgo cardiovascular asociado con un control lipídico subóptimo, el paradigma terapéutico debería evolucionar desde el concepto de “estatinas de alta intensidad” hacia el de “terapia hipolipemiente de alta intensidad”, preferentemente a través de combinaciones desde el inicio del tratamiento.

El algoritmo de tratamiento para pacientes con riesgo cardiovascular alto recomienda como primera línea la combinación de estatinas de moderada o alta intensidad con ezetimibe. Si no se alcanzan los objetivos lipídicos, con un valor de colesterol asociado con las lipoproteínas de baja densidad (LDLc) < 70 mg/dl, se sugiere intensificar el tratamiento añadiendo secuencialmente ácido bempedoico o una terapia dirigida a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).

La monoterapia con estatinas podría considerarse cuando el LDLc basal es inferior a 140 mg/dl. Se aconseja el uso de terapia combinada inicial en pacientes con riesgo cardiovascular muy alto. En pacientes que presentan un LDLc basal < 160 mg/dl, se recomienda iniciar tratamiento con estatina más ezetimibe, incorporando posteriormente ácido bempedoico y/o inhibidores de PCSK9 si no se alcanza el objetivo de LDLc < 55 mg/dl. En pacientes con un LDLc basal > 160 mg/dl, puede contemplarse el inicio con una terapia triple basada en estatina, ezetimibe y ácido bempedoico, añadiendo un inhibidor de PCSK9 en una segunda etapa. Finalmente, el documento propone algoritmos específicos para pacientes con intolerancia parcial o total a las estatinas, en los que la combinación de ezetimibe y ácido bempedoico se posiciona como opción de primera línea, con la posibilidad de añadir terapia dirigida a la PCSK9 si no se alcanzan los objetivos lipídicos establecidos. La figura 1 muestra en forma simplificada los algoritmos terapéuticos propuestos para pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto.

COMENTARIO

La reducción de los niveles de LDLc constituye un objetivo central en la prevención de las enfermedades cardiovasculares (ECV), principal

Recibido en 01 de noviembre 2025

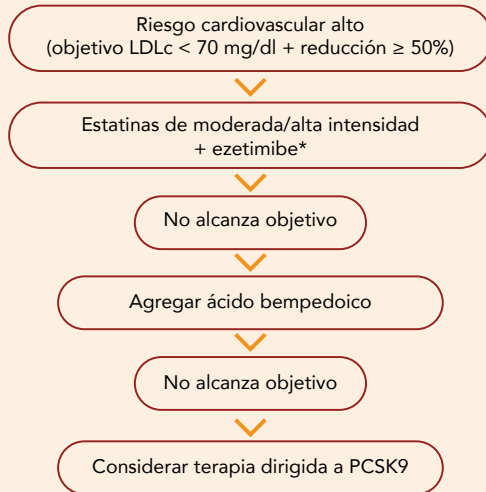
El autor no declara conflictos de interés

Correspondencia:

Walter Masson: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

RIESGO CARDIOVASCULAR ALTO

Pacientes con hipercolesterolemia familiar, diabetes sin antecedentes cardiovasculares y sin daño de órgano blanco grave que no cumplen con criterios de riesgo moderado, insuficiencia renal moderada o pacientes aparentemente sanos con un puntaje de riesgo compatible con "riesgo alto".



RIESGO CARDIOVASCULAR MUY ALTO

Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, diabetes con daño de órgano blanco grave, insuficiencia renal grave o pacientes aparentemente sanos con un puntaje de riesgo compatible con "riesgo muy alto".

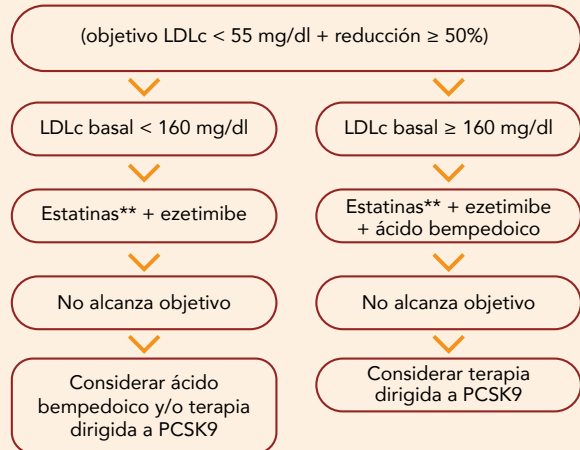


Figura 1. Algoritmos de tratamiento simplificados para pacientes de riesgo cardiovascular alto y muy alto.

*Si el LDLc es menor de 140 mg/dl, podrían considerarse estatinas a la máxima dosis tolerada como monoterapia.
LDLc, colesterol asociado con las lipoproteínas de baja densidad; PCSK9, proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.
Adaptado de Parhofer KG, Aguiar C, Banach M, et al. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 11(4):367-379, 2025.¹

causa de mortalidad a nivel mundial. Diversos estudios epidemiológicos y genéticos y ensayos clínicos han demostrado de manera homogénea que el LDLc desempeña un papel determinante en el desarrollo de placas ateroscleróticas y en la aparición de eventos cardiovasculares.² Por este motivo, una de las estrategias esenciales para prevenir las ECV es reducir los niveles de LDLc a través de modificaciones en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico.

Está bien establecido que existe una relación lineal entre la reducción de los niveles de LDLc y la disminución del riesgo relativo de las principales ECV, independientemente del riesgo basal. Hasta el momento, no se ha identificado un valor umbral por debajo del cual se pierda el beneficio cardiovascular; en otras palabras, cuanto más bajos sean los niveles de LDLc, mejor. Además, el tiempo de exposición a niveles reducidos de LDLc resulta determinante: cuanto antes se logre el descenso

y más prolongado sea su control, mayor será la reducción del riesgo cardiovascular.³

Actualmente, disponemos de objetivos lipídicos bien definidos. Al momento de redactar este artículo, las guías vigentes recomiendan alcanzar una reducción de al menos un 50% del valor basal de LDLc y establecer metas de LDLc < 55 mg/dl en pacientes con riesgo cardiovascular muy alto y < 70 mg/dl en aquellos con riesgo cardiovascular alto.⁴

El enfoque clásico para alcanzar los objetivos de LDLc se basa en una estrategia escalonada, comenzando con monoterapia con estatinas a la dosis máxima recomendada o tolerada, seguida de la adición secuencial de otros fármacos hipolipemiantes. No obstante, a pesar de las recomendaciones de las guías, los datos del mundo real muestran que la mayoría de los pacientes no logra los objetivos de LDLc.⁵ La falta de adhesión terapéutica constituye una de las principales barreras para el control lipídico. Una estrategia eficaz para mejorar la adhesión es el

uso de terapias combinadas administradas en una única píldora. Además, implementar esquemas de combinación en etapas tempranas del tratamiento podría contribuir a reducir de manera significativa el riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes con riesgo alto y muy alto. El beneficio de la terapia combinada desde el inicio ha sido demostrado en ensayos clínicos aleatorizados, estudios del mundo real y modelos de simulación, que no solo confirman su eficacia para alcanzar los objetivos de LDLc, sino también su impacto favorable en la reducción de ECV.⁶

Este documento de expertos subraya, en definitiva, la conveniencia de utilizar combinaciones de hipolipemiantes desde etapas tempranas, con el propósito de aumentar la proporción de pacientes que alcanzan los objetivos lipídicos. De este modo, se establecen las bases para las futuras actualizaciones de las guías clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parhofer KG, Aguiar C, Banach M, *et al.* Expert opinion on the integration of combination therapy into the treatment algorithm for the management of dyslipidaemia: the integration of ezetimibe and bempedoic acid may enhance goal attainment. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 11(4):367-379, 2025.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 38(32):2459-2472, 2017.
3. Ference BA, Graham I, Tokgozoglul L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 72(10):1141-1156, 2018.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, ESC Scientific Document Group, *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.
5. Ray KK, Haq I, Bilitou A, *et al.* SANTORINI Study Investigators. Treatment gaps in the

implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur* 29:100624, 2023.

6. Brandts J, Bray S, Villa G, *et al.* DA VINCI study group. Optimal implementation of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines in patients with and without atherosclerotic cardiovascular disease across Europe: a simulation based on the DA VINCI study. *Lancet Reg Health Eur* 31:100665, 2023.

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.