

Revista Argentina de
LÍPIDOS

Volumen 9 - Número 2 | AÑO 2025

Desafíos diagnósticos y terapéuticos en cetoacidosis diabética con hipertrigliceridemia grave en un paciente de 26 años: informe de un caso

Florencia Strack, Sofía Barragan, Rocío Albornoz, Agustina Carcedo, Jimena Soledad Roldán, Alejandra Brandone

Trastornos lipídicos en niños con síndrome de Down: informe de un caso

Dra. Silvina Cuartas

La actividad de la lipoproteína lipasa marca el diagnóstico cuando la genética no es concluyente. Desafíos para su medida

Dr. Gregorio Fariña, Dra. Camila Spagnuolo, Dra. Magalí Barchuk, Dra. Valeria Zago, Dr. Juan Patricio Nogueira, Dra. Gabriela Berg

Medicamentos por vía oral para controlar los niveles de Lp(a): ¿el inicio de una era?

Dr. Jorge Wilmar Tejada Marin

Documento intersocietario sobre apolipoproteína B

Sociedad Argentina de Lípidos (SAL), Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Federación Argentina de Cardiología (FAC), Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN), Fundación Bioquímica Argentina

2

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	29	Dr. Juan Patricio Nogueira
CASO CLÍNICO I	30	Desafíos diagnósticos y terapéuticos en cetoacidosis diabética con hipertrigliceridemia grave en un paciente de 26 años: informe de un caso <i>Florencia Strack, Sofía Barragan, Rocío Albornoz, Agustina Carcedo, Jimena Soledad Roldán, Alejandra Brandone</i>
CASO CLÍNICO II	33	Trastornos lipídicos en niños con síndrome de Down: informe de un caso <i>Dra. Silvina Cuartas</i>
REVISIÓN	37	La actividad de la lipoproteína lipasa marca el diagnóstico cuando la genética no es concluyente. Desafíos para su medida <i>Dr. Gregorio Fariña, Dra. Camila Spagnuolo, Dra. Magalí Barchuk, Dra. Valeria Zago, Dr. Juan Patricio Nogueira, Dra. Gabriela Berg</i>
ACTUALIZACIÓN	42	Medicamentos por vía oral para controlar los niveles de Lp(a): ¿el inicio de una era? <i>Dr. Jorge Wilmar Tejada Marin</i>
ARTÍCULO ESPECIAL	46	Documento intersocietario sobre apolipoproteína B <i>Sociedad Argentina de Lípidos (SAL), Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Federación Argentina de Cardiología (FAC), Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN), Fundación Bioquímica Argentina</i>

Revista Argentina de Lípidos

Vol. 9 N° 2, 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: julio 2025

Ciudad de Córdoba

Editada por

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

www.siicsalud.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 esta, nuestra segunda edición del noveno volumen de la *Revista Argentina de Lípidos*, contamos con dos casos clínicos, una revisión narrativa, un documento de posición intersocietario y una actualización bibliográfica.

En uno de los casos clínicos se analiza un paciente con diabetes tipo 1 asociada con un cuadro de hipertrigliceridemia grave; es sabido que en situaciones de déficit de insulina, la falta de inhibición de la lipólisis puede favorecer el aumento de la producción de cuerpos cetónicos y de triglicéridos. El otro caso clínico menciona los trastornos lipídicos en niños con síndrome de Down, en parte asociados con la tiroiditis de Hashimoto, tan característica en estos pacientes, y también vinculados con la resistencia a la insulina.

En relación con la revisión, analizamos el uso de la actividad de la lipoproteína lipasa como herramienta diagnóstica para los pacientes con alta sospecha de síndrome de quilomicronemia familiar y con genética no concluyente.

En este volumen contamos con un documento de posición sobre la medición y el uso de la apolipoproteína B (ApoB). Este documento pretende dar un poco de luz a la utilidad de la ApoB para el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico de los pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Este documento fue coordinado con la Federación Argentina de Cardiología y la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología.

Por último, presentamos una actualización bibliográfica centrada en el análisis de medicamentos para administración oral para controlar los niveles de lipoproteína (a). En este sentido, se plantea el inicio de una nueva era con el muvalaplin, el primer agente de este tipo. Este medicamento se origina a partir del estudio de inhibición del plasminógeno humano enfocado en la inhibición del KIV; su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la formación del puente covalente disulfuro entre KIV₇-KIV₈ y los residuos de lisina de la ApoB100 en los hepatocitos. Este agente fue inicialmente publicado con el nombre LY3473329.

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

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

Desafíos diagnósticos y terapéuticos en cetoacidosis diabética con hipertrigliceridemia grave en un paciente de 26 años: informe de un caso

Diagnostic and therapeutic challenges in diabetic ketoacidosis with severe hypertriglyceridemia in a 26-year-old patient: a case report

Florencia Strack¹, Sofía Barragan¹, Rocío Albornoz¹, Agustina Carcedo¹, Jimena Soledad Roldán¹, Alejandra Brandone¹

¹Servicio de laboratorio, Hospital Interzonal General de Agudos de Junín Dr. Abraham F. Piñeyro, Buenos Aires, Argentina

INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación potencialmente mortal que afecta a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DBT1), aunque también puede aparecer en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2). La mortalidad en países desarrollados es menor del 1% en la población general.¹ En situaciones de déficit de insulina, la falta de inhibición de la lipólisis puede favorecer el aumento de la producción de cuerpos cetónicos y la aparición de CAD. Es crucial sospechar que existe CAD cuando se presentan síntomas como hiperglucemia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, aliento cetónico, mal estado general, taquipnea y confusión. El diagnóstico bioquímico se basa en la presencia de un pH inferior a 7.30, bicarbonato menor de 15 mEq/l, anión GAP elevado, glucemia superior a 250 mg/dl y cuerpos cetónicos en sangre, orina o ambos.²

La dislipidemia en pacientes con DBT, caracterizada por el aumento de triglicéridos (TG), es otro desafío significativo. Se considera hipertrigliceridemia grave (HTGG) cuando los valores son mayores de 885 mg/dl.³ La coexistencia de CAD con HTG

agrava el cuadro clínico, que a menudo se complica con pancreatitis aguda, según lo informado en varios casos.⁴ En este contexto, la insulina, al estimular la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) en los adipocitos y el músculo esquelético, desempeña un papel fundamental en la reducción de TG séricos.^{5,6} Sin embargo, el tratamiento de la dislipidemia en estos pacientes no se limita al control de la glucemia.^{3,7} El tratamiento hipolipemiante es clave para reducir las complicaciones, como la enfermedad cardiovascular y la pancreatitis aguda.^{3,8} En los casos en que persiste la alteración del perfil lipídico a pesar del uso de estatinas, se puede considerar el agregado de otros agentes hipolipemiantes. Entre ellos, los fibratos,^{3,7} como el fenofibrato, que no solo contribuyen a la reducción de los TG, sino que también muestran beneficios adicionales, como la disminución de la retinopatía diabética y la microalbuminuria.⁹⁻¹¹ Por lo tanto, en pacientes con DBT2 que presentan alteraciones persistentes en los niveles de TG y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), los fibratos representan una opción farmacológica de primera línea con el objetivo terapéutico de lograr un nivel de TG menor de 500 mg/dl y disminuir así el riesgo cardiovascular y de pancreatitis a corto plazo.^{3,8}

Otro tratamiento que puede utilizarse en los casos de HTGG es la plasmaféresis, aunque esta es más agresiva. Se trata de un procedimiento que filtra la sangre para eliminar el exceso de TG.¹²

Correspondencia:
Dra. Alejandra Brandone. Email: brandonealejandramb@gmail.com.
Las autoras no manifiestan conflictos de interés.

El caso que se presenta a continuación es importante porque ilustra una rara combinación de CAD e HTGG sin pancreatitis, lo que destaca la necesidad de un tratamiento oportuno para prevenir complicaciones graves. Analizarlo aporta conocimientos cruciales para mejorar el enfoque clínico en situaciones similares.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Un paciente de 26 años sin antecedentes clínicos conocidos ingresa al servicio de emergencia con un cuadro clínico de un día de evolución, caracterizado por vómitos, dolor abdominal generalizado y estado febril. Al ingreso, se observa somnolencia, delgadez marcada con pérdida de masa muscular y aliento cetónico, sin evidencia de un foco neurológico. Se sospecha debut de CAD.

Los análisis de laboratorio iniciales revelan glucosuria y acidosis metabólica grave (pH 6.88; HCO_3^- 1.0 mmol/l). Se alerta al médico sobre la presencia de suero lipémico y, tras realizar una dilución, se estima un nivel de TG de 14 000 mg/dl, lo que impide la realización de varias determinaciones debido a la interferencia analítica. Dada la gravedad del cuadro, el paciente es trasladado a la unidad de terapia intensiva (UTI), donde se inicia tratamiento con expansión de volumen mediante solución fisiológica y 10 unidades de insulina intravenosa.

Se solicita tomografía (Figura 1), que descarta pancreatitis, aunque no se pudo realizar la determinación de amilasa por la interferencia en la técnica. Ante la confirmación de HTGG e hiperglucemia (420 mg/dl), se indica fenofibrato

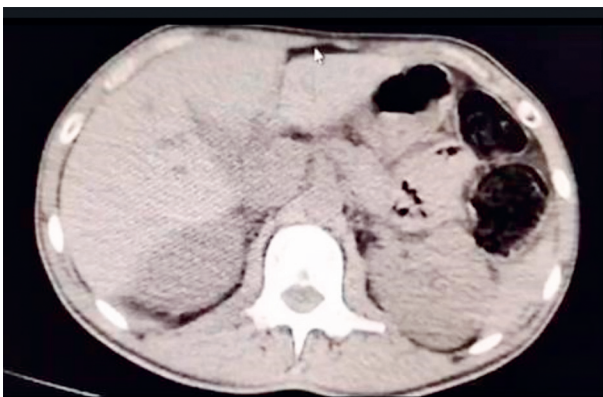


Figura 1. Imagen de la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal al momento del ingreso.

y se ajusta la dosis de insulina a 10 unidades en 100 ml de solución fisiológica. Durante los días siguientes en UTI, se observa una mejora progresiva en los valores del estado ácido-base, con pH y HCO_3^- en ascenso, alcanzando un pH de 7.42 y un valor de HCO_3^- de 19.9 mmol/l. El tratamiento continuó con insulina administrada dos veces al día (10 unidades por la mañana y 5 unidades por la noche), junto con fenofibrato por vía oral.

Al quinto día, el paciente fue trasladado a la sala de cuidados intermedios, y, al octavo día del ingreso, recibió el alta hospitalaria con los siguientes valores: pH 7.52, HCO_3^- 27.1 mmol/l, hemoglobina glucosilada 13.7%, glucemia 194 mg/dl y trigliceridemia 727 mg/dl. Se le indicó continuar con 200 mg/24 h de fenofibrato por vía oral, insulina y omeprazol, y se le recomendó recomendar una consulta con un especialista en diabetes.

DISCUSIÓN

La CAD es una complicación grave, principalmente asociada con la DBT1 (60.7% de los niños),⁷ aunque también puede presentarse en personas con DBT2, especialmente en casos de estrés metabólico grave o infección.⁸ En este caso, se presenta una manifestación de CAD inusualmente acompañada de HTGG en un paciente de 26 años, lo cual plantea un desafío diagnóstico y terapéutico.

Desde la perspectiva de laboratorio, uno de los principales retos fue la interferencia causada por los elevados valores de TG (14 000 mg/dl), lo que generó un suero con apariencia lechosa y dificultó la obtención de resultados confiables en varios analitos. Las concentraciones de TG superiores a 500-1700 mg/dl pueden generar interferencias significativas con la medición de glucosa y otras determinaciones, como ionograma, amilasa, creatinina, coagulograma, bilirrubina y serie roja del hemograma. En este caso, se optó por no informar estos resultados hasta poder reducir las interferencias. Para abordar este problema, el laboratorio utilizó la técnica de dilución, que permitió obtener resultados dentro de los rangos de linealidad adecuados. Sin embargo, también existen otras estrategias, como la ultracentrifugación y la extracción con solventes/polímeros, que pueden aplicarse según la disponibilidad y los recursos del laboratorio.⁹ Si

bien la amilasa no pudo determinarse, se realizaron estudios complementarios que descartaron la presencia de pancreatitis en este paciente. En posteriores controles, gracias al descenso de TG y a la realización de diluciones externas, se logró la determinación de analitos que antes no habían podido evaluarse.

Respecto del tratamiento con fenofibrato, se observó un descenso del 36% de los valores de TG al primer día de tratamiento y del 95% al quinto día. Una publicación da cuenta de una disminución del nivel de TG a las 24 h del 59.7% (± 17.3) en los que recibieron tratamiento con fenofibrato y del 70.4% (± 15.1) en los que recibieron plasmaféresis.¹⁰ Por tratarse de un paciente sin complicaciones concomitantes, el fenofibrato se consideró una buena elección. La plasmaféresis es un método muy invasivo que, posiblemente, sea adecuado para pacientes con pancreatitis o con cuadros más graves. En este paciente, la resolución del estado ácido-base y la reducción de los TG reflejan la eficacia de la administración de insulina y del tratamiento adecuado de la dislipidemia. Es importante destacar que, a pesar de la ausencia de pancreatitis, el paciente requerirá seguimiento cercano y ajustes terapéuticos para el control a largo plazo de la diabetes y la dislipidemia.

Este caso destaca los desafíos clínicos y de laboratorio en el tratamiento de la CAD con HTGG. Pese a su complejidad, la intervención temprana posibilitó una buena resolución del caso, evitando complicaciones graves y tratamientos invasivos. La experiencia de este trabajo resalta la importancia del enfoque interdisciplinario y de las estrategias de laboratorio para superar las dificultades que plantean las interferencias analíticas. Se sugiere la realización de trabajos en el futuro, enfocados en cómo optimizar el tratamiento para evitar la pancreatitis en pacientes con cetoacidosis con HTGG sin complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramírez Stieben LA, Gago Noble PM, Jaimet MC. Análisis de las variables involucradas en el tiempo de resolución de los parámetros metabólicos en adultos con cetoacidosis diabética [Analysis of the variables involved in the time to resolution of metabolic parameters in adults with diabetic ketoacidosis]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba*. 79(3):223-227, 2022.
2. Guía Nacional de Práctica Clínica para Diabetes Mellitus Tipo 2 [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de Argentina; 2019 [citado 2024 Mar 27].
3. Guía de Práctica Clínica de la Sal v4 [Internet]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Lípidos; [citado 2024 Mar 27].
4. Adetola F, Oshikoya N, Kumari M, Bai M, Suman F, Haseeb M. Acute Pancreatitis, Hypertriglyceridemia, and Diabetic Ketoacidosis: A Life-Threatening Triad. *Cureus* 15:e45631, 2023.
5. Choi SH, Ginsberg HN. Increased Very Low Density Lipoprotein (VLDL) Secretion, Hepatic steatosis, and Insulin Resistance. *Trends Endocrinol Metab*. 22(9):353-63, 2011.
6. Goldberg IJ. Lipoprotein Lipase and Lipolysis: Central Roles in Lipoprotein Metabolism and Atherogenesis. *J Lipid Res*. 37(4):693-707, 1996.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2024. *Diabetes Care*. 47(Suppl 1):S1-S283, 2024.
8. Talayero BG, Sacks FM. The Role of Triglycerides in Atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep*. 13(6):544-52, 2011.
9. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of Long-Term Fenofibrate Therapy on Cardiovascular Events in 9795 People with Type 2 Diabetes Mellitus (the FIELD Study): randomised controlled trial. *Lancet* 366(9500):1849-1861, 2005.
10. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 362(17):1563-1574, 2010.
11. Chilcott JB, Lloyd Jones M, Wight J, Tappenden P, Paisley S. Fenofibrate for Diabetic Retinopathy: A Systematic Review. *Ophthalmic Res* 63(3):202-210, 2020.
12. Lourinho J, Proença J, Santos L, Leite V, Ramalho S, Escarigo C. Diabetic Ketoacidosis and Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis Requiring Plasmapheresis: A Case Report of a Rare Presentation of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. *Cureus* 16:e52679, 2024.

Trastornos lipídicos en niños con síndrome de Down: informe de un caso

Lipid disorders in children with Down syndrome: A case report

Dra. Silvina Cuartas¹

¹. Médica pediatra. Experta en Lípidos (SAL). Directora Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) representa la anomalía más común y mejor conocida de los síndromes cromosómicos. Se caracteriza por la presencia de un cromosoma extra a nivel del par 21 y afecta a 1 de cada 700 nacidos vivos. Este síndrome cursa con un conjunto de manifestaciones clínico-funcionales que incrementan el riesgo aterogénico y cardiovascular y requieren un importante abordaje interdisciplinario.¹ Dado que los pacientes con SD pueden mostrar cambios en su perfil lipídico, el objetivo de este trabajo fue presentar un caso clínico, recopilar información y reflexionar sobre las alteraciones lipídicas para poder abordarlas en forma preventiva.

CASO CLÍNICO

Se trata de una niña de 3 años con SD de peso adecuado (percentilo 25), derivada por su pediatra, quien en su seguimiento detecta dislipidemia mixta. El perfil lipídico muestra colesterol total (CT) 259 mg/dl, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) 192 mg/dl, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) 34 mg/dl, triglicéridos (TG) 258 mg/dl, glucemia 77 mg/dl y vitamina D 11 ng/ml (VN > 30). Sumado a esto, se constata un incremento marcado

de la hormona estimulante de la tiroides (TSH): 13.8 mUI/ml (VN < 3), tiroxina (T4) en rango normal (8 mUI/l), anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (ATPO) 254 UI/ml (VN < 35) y anticuerpos antitiroglobulina ultrasensible (ATGUs) 38.3 UI/ml (VN < 4.11). En la Tabla 1 se observa el perfil lipídico inicial, con el cálculo del colesterol no-HDLc (mediante la fórmula CT-HDLc [= 225 mg/dl]), de las lipoproteínas remanentes (LPRc), calculadas con la resta CT-HDLc-LDLc [= 33 mg/dl] y de los índices de riesgo CT/HDLc (= 7.61) y TG/HDLc (= 7.8), ambos elevados respecto de un valor normal < 3. La niña no registraba antecedentes de dislipidemias ni de enfermedad cardiovascular temprana entre los familiares directos (padres, abuelos y tíos).

Se indica una dosis inicial de 25 µg/dl de levotiroxina, se corrige la deficiencia de vitamina D con 3 tomas de 100 000 UI de colecalciferol cada 30 días y se indican pautas nutricionales con limitación de azúcares simples, harinas blancas, lácteos descremados y consumo semanal de pescado. Luego de 3 meses de tratamiento, en el primer control se observa la normalización de los TG (84 mg/dl) y del HDLc (48 mg/dl), con persistencia de la elevación del CT, LDLc, no-HDLc y de la alteración del índice CT/HDLc. Los valores de TSH se mantienen elevados (8.3 mUI/ml), mientras que los niveles de vitamina D persisten bajos (14.4 µg/dl), razón por la cual se indica reforzar la suplementación con otras 2 dosis de colecalciferol y duplicar la dosis de levotiroxina a 50 µg/dl. Luego de 3 meses de tratamiento, un

Correspondencia:

Dra. Silvina Cuartas. Email: doctoracuartas@gmail.com

La autora no manifiesta conflicto de interés

Tabla 1. Evolución del perfil lipídico en los diferentes controles: al momento del diagnóstico y a los 3 y 6 meses de tratamiento.

	CT < 200 mg/dl	LDLc < 130 mg/dl	HDLc > 45mg/dl	TG < 130 mg/dl	No-HDLc < 145 mg/dl	LPRc < 30 mg/dl	CT/HDL < 4.5	TG/HDLc < 3	Vit D > 30 ng/ml	TSH < 5.5 mUI/ml
Oct 2024 3 años	259	192	34	258	225	33	7.61	7.48	11	13.8
Ene 2025 3 a y 3 m	274	209	48	84	226	17	5.7	.75	14.4	8.3
Abr 2025 3 a y 6 m	190	123	54	96	136	13	3.51	1.77	32	3.45

CT, colesterol total; LDLc, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; HDLc, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; TG, triglicéridos; no-HDLc, colesterol no asociado con HDL; LPRc, colesterol remanente; Vit D, vitamina D; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

nuevo examen de laboratorio constata la normalización de todos los parámetros (Tabla 1).

DISCUSIÓN

Desde hace varias décadas, los estudios realizados han informado que las personas con SD presentan una alta incidencia de dislipidemias, como incremento de los niveles de TG con elevación de las LPRc, descenso del HDLc y cifras variables de CT y LDLc.^{1,2} En el caso que se presenta, se observaron todas estas alteraciones, pero asociadas con hipercolesterolemia, elevación marcada del LDLc y del no-HDLc (partículas aterogénicas que contienen apolipoproteína B [ApoB]).

En Chile, de la Piedra *et al.*¹ estudiaron en forma retrospectiva los datos de laboratorio de 18 pacientes de 2 a 18 años y observaron que el 58.3% tenía algún tipo de dislipidemia. Las más frecuentes fueron HDLc bajo (15.1%) e hipertrigliceridemia (12.8%). La dislipidemia aterogénica que asocia HDLc bajo con hipertrigliceridemia fue la dislipidemia combinada más frecuente (13.3%), que no se asoció con sobrepeso u obesidad, al igual que en el caso que se analiza, una paciente con peso adecuado. En función de los resultados observados, los autores sugieren la realización de un perfil lipídico de forma temprana a todos los pacientes con SD, independientemente de la presencia de factores de riesgo de dislipidemia.¹ Se ha descrito una correlación entre la autoinmunidad y el déficit de vitamina D, que se ha asociado con mayor riesgo de la tiroiditis de Hashimoto, tal como se observó en esta niña. Varios estudios han reconocido las funciones pleiotrópicas de la vitamina D respecto del funcionamiento glandular y el hecho de que mantener los niveles en rangos adecuados puede contribuir a mejorar

la patología tiroidea de origen autoinmune.³ La disfunción tiroidea que se genera disminuye la síntesis y la expresión de los receptores de LDLc, lo que provoca aumento de los niveles sanguíneos de esta fracción lipoproteica. Además, se produce también una reducción de la actividad de la enzima lectina-colesterol-aciltransferasa (LCAT), responsable de la esterificación del colesterol endógeno en la superficie de las HDLc, lo que conduce a la reducción del HDLc.⁴ Tal como se comentó anteriormente, en esta paciente, luego de la suplementación con colesterciferol y una vez alcanzada la dosis adecuada de levotiroxina, se normalizaron los valores de CT y LDLc, pero además se incrementó el HDLc.

El hipotiroidismo es una afección común en personas con SD: en 2010, Murray *et al.* describieron que entre un 30% y 50% de los niños con SD en edad escolar presentaban hipotiroidismo.⁵ Posteriormente, en otro estudio se indicó que el 71% de los adolescentes con este síndrome habían sido diagnosticados con hipotiroidismo y presentaron niveles más altos de TG y tasas más bajas de HDLc.² Esta asociación pone en evidencia la importancia de controlar la función tiroidea para conseguir un perfil lipídico adecuado y ambos estudios destacan el papel clave de la evaluación periódica en estos pacientes.^{1,2}

Existen pocos estudios que analicen el perfil lipídico de la población con SD; en su mayoría, son estudios de casos y controles con tamaños muestrales pequeños y varios de ellos en población adulta. Los estudios en población pediátrica muestran una mayor incidencia de dislipidemia en comparación con la población pediátrica general y sugieren que esta condición sería independiente del estado nutricional.^{6,7} Las descripciones informadas del perfil lipídico en pacientes con SD son variables y

no existe a la fecha una caracterización específica del perfil lipídico.¹ Tampoco existe una guía de recomendaciones para el monitoreo de las alteraciones lipídicas en estos pacientes, ni evidencia suficiente que permita establecer un objetivo terapéutico o una indicación de tratamiento hipolipemiente diferencial.⁷ Se requieren estudios longitudinales que relacionen los hallazgos con la morbilidad y mortalidad cardiovascular para definir si se trata de un grupo de alto riesgo y, en ese caso, establecer una meta terapéutica diferencial o específica.⁸

Adelekan *et al.* analizaron el perfil lipídico de 27 niños con SD de 4 a 10 años en comparación con un grupo control de 31 hermanos sanos; aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, la media de los niveles de CT, LDLc y TG fue mayor en niños con SD que en el grupo control, con niveles de HDLc más bajos.^{6,7} Debido a los avances en prevención, diagnóstico temprano y abordaje de las comorbilidades, la esperanza de vida en el SD es cada vez mayor y se ha incrementado de 10 a 60 años, aproximadamente, en las últimas décadas.¹ Si bien en esta paciente no se solicitó una ecografía abdominal y de vías biliares, es importante tener en cuenta y mencionar que la hipercolesterolemia grave (LDLc > 190 mg/dl) puede asociarse con colelitiasis en la edad pediátrica, principalmente si hay marcada elevación de la fosfatasa alcalina.⁹ Además, existiría una mayor prevalencia de litiasis biliar en niños con SD asociada con la hipomotilidad de la vesícula biliar, que conduce a un enlentecimiento del flujo biliar, asociado con la presencia de hipertrigliceridemia. En un estudio prospectivo realizado en pacientes pediátricos con esta condición, se ha observado una prevalencia del 4.5% de litiasis biliar asintomática comparada con una prevalencia de solo el 0.2% en el grupo control.⁹

Los estudios recientes sugieren las personas con SD tienen mayor riesgo de mortalidad por enfermedad cerebrovascular y cardiovascular isquémica en comparación con la población general. El mecanismo fisiopatológico parece estar relacionado con las alteraciones en el perfil lipídico y la patología tiroidea, sumado a la alta incidencia de cardiopatías congénitas, sobrepeso y sedentarismo^{2,7,8} (Tabla 2). En relación con las alteraciones del metabolismo lipídico, es importante asociar los factores mencionados con los antecedentes familiares de eventos cardiovasculares prematuros.

Tabla 2. Resumen de factores que interactúan y originan mayor riesgo cardiovascular y aterogénico en el síndrome de Down.

Factores clínico-metabólicos	Ref. bibliográfica	Autor y año
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de TG. • Descenso del HDLc. • Aumento de LPRc. • Alteraciones variables de CT y LDLc. 	1 2	de la Piedra <i>et al.</i> 2017 Almeida <i>et al.</i> 2020
<ul style="list-style-type: none"> • Mayor prevalencia de litiasis biliar. • Hipotonía vesicular (enlentecimiento del flujo biliar). • Hipertrigliceridemia. • Otra dislipidemia asociada. 	9	Friguls <i>et al.</i> 2008
Alta incidencia de cardiopatía congénita.	7	Sarmiento <i>et al.</i> , 2022
Mayor prevalencia de disfunciones tiroideas autoinmunes e hipotiroidismo	3 4 5	Pérez Galende <i>et al.</i> , 2021 Haghi <i>et al.</i> , 2017 Murray <i>et al.</i> , 2010
Sedentarismo.	2 7	Almeida <i>et al.</i> , 2020 Sarmiento <i>et al.</i> , 2022
Tendencia al sobrepeso/obesidad.	8	Tsou <i>et al.</i> , 2020

TG, triglicéridos; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; CT, colesterol total; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; LPRc, colesterol remanente.

Cabe destacar que un diagnóstico asertivo de la dislipidemia permite un inicio temprano del tratamiento, que inicialmente incluye cambios del estilo de vida, con modificaciones en los hábitos dietéticos y de actividad física. En este caso, se observó una evolución favorable del perfil lipídico tras la normalización de la función tiroidea, pero si no hubiera respuesta en esta primera etapa, se debe considerar el inicio de una terapia farmacológica, aplicando los criterios pediátricos: a) LDLc > 190 mg/dl y b) LDLc > 160 mg/dl con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, uno de los padres con hipercolesterolemia familiar o dos factores de riesgo asociados.¹⁰

CONCLUSIONES

La dislipidemia combinada asociada con tiroiditis de Hashimoto pudo controlarse con la corrección de la disfunción tiroidea. El SD presenta diversas características funcionales que interactúan entre sí y predisponen a la aparición de trastornos

lipídicos. Se sugiere la realización de un perfil lipídico de forma temprana a todos los pacientes con SD, independientemente de la presencia de factores de riesgo de dislipidemia.

10. Gambetta J, Araujo M, Chiesa P. Dislipemias en la edad pediátrica. Importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *Rev Urug Cardiol* 34:313-323, 2019.

BIBLIOGRAFÍA

1. de la Piedra M J, Alberti G, Cerda J, Cárdenas A, Paul M, Lizama M. Alta frecuencia de dislipidemia en niños y adolescentes con síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr* 88:595-601, 2017.
2. Almeida EW, Greguol M. Lipid Profile in People with Down Syndrome: A literature Review. *J Hum Growth Dev* 30:1, 2020.
3. Pérez Galende E, Román Gimeno S, Ortez Toro J, Sanz Martín B, Urdaniz Borque R. Endocrinol. Déficit de vitamina D en pacientes con tiroiditis de Hashimoto. *Diabetes Nutr* 68:105, 2021.
4. Haghi AR, Solhjoo M, Tavakoli MH. Correlación entre hipotiroidismo subclínico y dislipidemia. *Iran J Pathol* 12:106-111, 2017.
5. Murray J, Ryan-Krause P. Obesidad en niños con síndrome de Down: antecedentes y recomendaciones para su manejo. *Pediatr Nurs* 36:314-319, 2010.
6. Adelekan T, Magge S, Shults J, Stallings V, Stettler N. Lipid Profiles of Children with Down Syndrome Compared with their Siblings. *Pediatrics* 129:e1382-7, 2012.
7. Sarmiento M, Gómez S. Complicaciones endocrinológicas del síndrome de Down en pediatría: revisión de la literatura. *Medicas UIS [Internet]* 35 (3): 91-103, 2022.
8. Tsou A, Bulova P, Capone G, Chicoine B, Gelaro B, Harville TO, et al. Medical Care of Adults with Down Syndrome: A Clinical Guideline. *JAMA* 324:1543-1556, 2020.
9. Friguls B, Pintos G., Mendez M, Azuara M, Rodrigo C. Pancreatitis aguda secundaria a colelitiasis en una niña con síndrome de Down. *Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down* 12:41-43, 2008.

La actividad de la lipoproteína lipasa marca el diagnóstico cuando la genética no es concluyente. Desafíos para su medida

Lipoprotein lipase activity marks the diagnosis when genetics is inconclusive. Challenges for its measurement

Dr. Gregorio Fariña¹, Dra. Camila Spagnuolo¹, Dra. Magalí Barchuk^{1,2}, Dra. Valeria Zago^{1,2},
Dr. Juan Patricio Nogueira^{3,4}, Dra. Gabriela Berg^{1,2}

¹ Universidad de Buenos Aires (UBA), Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

² Universidad de Buenos Aires (UBA), CONICET, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

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

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

Resumen

La lipoproteína lipasa (LPL) es la enzima clave en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), ya que permite el flujo de ácidos grasos hacia los tejidos que los utilizan o almacenan. El síndrome de quilomicronemia familiar (SQF), también denominado síndrome de hiperquilomicronemia familiar, es una enfermedad genética rara, caracterizada por hipertrigliceridemia grave a causa de déficit en el catabolismo de los quilomicrones, lo que lleva a la acumulación de partículas ricas en triglicéridos (TG) y a complicaciones como pancreatitis, xantomas y lipemia retinalis. Las mutaciones más comunes que pueden encontrarse en genes relacionados con el SQF incluyen LPL, APOC2, APOA5, LMF1 y GPIHBP1, aunque en un 30% de los casos no se identifican variantes genéticas causales. Sumado a esta problemática, los puntajes actualmente utilizados no están validados en nuestra población.

Cuando la clínica es compatible, pero la genética no es concluyente, la medición de la actividad de LPL se vuelve crucial para el diagnóstico de SQF. Sin embargo, las técnicas empleadas aún no están estandarizadas globalmente y existe alta variabilidad metodológica entre laboratorios. Además, los puntos de corte utilizados para diferenciar el SQF de otras condiciones con hipertrigliceridemia grave varían entre laboratorios, lo que complica aún más la interpretación de los resultados. Es crucial la estandarización y la validación del método y la definición de los valores de corte en cada laboratorio de referencia que mida la actividad de LPL.

Palabras clave: síndrome de quilomicronemia familiar, lipoproteína lipasa, punto de corte.

Abstract:

Lipoprotein lipase (LPL) is a key enzyme in the catabolism of triglyceride-rich lipoproteins (TRLs) facilitating the transport of fatty acids to the tissues that use or store them. Familial chylomicronemia syndrome (FCS), also known as familial hyperchylomicronemia syndrome, is a rare genetic disorder characterized by severe hypertriglyceridemia due to a deficit in chylomicron catabolism, leading to the accumulation of TG-rich particles and complications such as pancreatitis, xanthomas, and lipemia retinalis. The most common mutations found in genes associated with FCS include LPL, APOC2, APOA5, LMF1, and GPIHBP1, although in 30% of cases, no causal genetic variants are identified. Additionally, clinical scores can be used but they are not currently validated in our population.

When the clinical presentation is compatible but genetics are inconclusive, measuring LPL activity becomes crucial for diagnosing FCS. However, the techniques used are not globally standardized, with high methodological variability between laboratories. Additionally, the cut-off points used to differentiate FCS from other conditions with severe hypertriglyceridemia vary between labs, further complicating the interpretation of results. It is crucial to standardize and validate the method and define the cut-off points in each reference laboratory that measures LPL activity.

Keywords: familial chylomicronemia syndrome, lipoprotein lipase, cut-off point.

Recibido: 20 de junio de 2025.

Los autores no declaran conflictos de interés.

Correspondencia: gaberg@ffyba.uba.ar

INTRODUCCIÓN

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), grupo de lipoproteínas constituido por los quilomicrones (QM) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), son partículas lipídicas complejas cuya principal función es transportar triglicéridos (TG) en la circulación desde los sitios de absorción o síntesis hasta los tejidos que los utilizan o almacenan. La principal responsable del catabolismo de las LRT es la enzima lipoproteína lipasa (LPL), que hidroliza los TG contenidos en los QM y las VLDL generando ácidos grasos libres. Si bien la LPL también degrada TG provenientes tanto de la síntesis exógena (QM) como endógena (VLDL), el déficit de actividad de la LPL afecta, en primer lugar, el catabolismo de los QM.¹ La actividad de la LPL depende no solo de la correcta expresión del gen que la codifica, sino también de diversos activadores e inhibidores. Entre los factores que regulan positivamente la expresión génica se encuentra la insulina y los receptores activados por el factor proliferador de peroxisomas, especialmente el gamma. Sin embargo, la regulación postranscripcional, mediada por distintos activadores e inhibidores, es la más significativa. Hasta el momento, se reconocen cuatro activadores principales: la apolipoproteína (Apo) AV, la ApoCII, el glicosilfosfatidilinositol anclado a la lipoproteína de alta densidad-proteína de unión 1 (GPIHBP1) y el factor 1 de maduración de lipasas (LMF1).¹ Dentro de los inhibidores, se destacan la ApoCIII y las proteínas similares a la angiopoyetina tipo 3 y 4 (ANGPTL 3 y 4).² Dada esta importante regulación postraduccional, la medición de las concentraciones de LPL no refleja completamente su actividad final.^{1,3}

El síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) es una alteración hereditaria autosómica recesiva muy poco frecuente (1-3 pacientes en 1 000 000 de habitantes), que se caracteriza por hipertrigliceridemia grave, consecuencia del déficit del catabolismo de las lipoproteínas de síntesis intestinal, con su consiguiente acumulación en el plasma.¹ La acumulación de estas partículas grandes y cargadas de TG en la circulación origina, además de la presencia de un suero lechoso en los pacientes portadores de esta enfermedad, manifestaciones clínicas características, como xantomas eruptivos en tronco y extremidades, lipemia retinalis, dolor

abdominal recurrente, hepatoesplenomegalia y pancreatitis aguda o recurrente; esta última es la mayor causa de morbimortalidad en los pacientes.³

En la bibliografía publicada hasta el momento se informa que las alteraciones genéticas más frecuentes en el SQF son mutaciones con pérdida de función en los genes LPL (60- 80%), APOC2 (5%), APOA5 (10%), LMF-1 (1%) y GPIHBP1 (5%).⁴ Estos datos provienen principalmente de estudios en población europea o de América del Norte; sin embargo, una publicación reciente mostró que la frecuencia de presentación de las distintas variantes difiere al estudiar población europea de origen surasiático, que mostró esta distribución: LPL (46%), GPIHBP1 (30%), LMF1 (11%), APOA5 (9%) y APOC2 (4%).⁵ Es importante destacar que, aun realizando un estudio genético dirigido, en aproximadamente el 30% de los pacientes no se encuentra la variante causal, lo que dificulta el diagnóstico de SQF y su diferenciación de la otra causa genética de hipertrigliceridemia grave, el síndrome de quilomicronemia multifactorial (SQM).⁶ Este último incluye polimorfismos que afectan a genes involucrados en la síntesis o el catabolismo de la lipoproteínas ricas en TG (LRT) o pacientes heterocigotas para alguno de los 5 genes canónicos del SQF.⁷ Dada la dificultad que presenta el diagnóstico de esta patología, se han propuesto diferentes sistemas de puntuación que intentan identificar casos “probables”, “improbables” o “muy improbables”, entre los que se destacan los puntajes de Moulin,⁸ de Brisson⁹ y el recientemente publicado *North American Familial Chylomicronemia Score* (NAFCS).¹⁰ Si bien estos puntajes son indicativos, no son concluyentes y, en algunos casos, presentan resultados contradictorios con la genética. Asimismo, estos puntajes no se han validado en la población argentina ni latinoamericana, lo que puede limitar su aplicabilidad directa en nuestro medio. Esto es especialmente relevante en el caso del NAFCS, que incluye entre las variables el índice de masa corporal, lo que podría estar sujeto a variaciones étnicas.

La actividad de la LPL ha servido en muchos estudios clínicos para la incorporación de pacientes; por ejemplo, en el estudio APPROACH, un ensayo clínico que evaluó el oligonucleótido antisentido dirigido contra la ApoC-III (volanesorsen). En

ese estudio, el 21% de los pacientes no presentaba variantes genéticas definidas, pero fueron incluidos dados su fenotipo clínico y una actividad de la LPL inferior al 20% respecto de la población sana.¹¹ El reciente consenso clínico conjunto de expertos de la *National Lipid Association* y la *American Society for Preventive Cardiology* para el reconocimiento y tratamiento de la quilomicronemia persistente incluye una actividad de LPL inferior al 20% como herramienta para identificar casos de hiperquilomicronemia persistente con riesgo muy alto de pancreatitis, comparable al riesgo en pacientes con SQF.¹² En estos casos, la medición de la actividad de la LPL se presenta como una herramienta diagnóstica precisa,¹³ aunque su estandarización resulta compleja debido a la elevada heterogeneidad entre técnicas y laboratorios.

MUESTRA DE ELECCIÓN

Es importante tener en cuenta que la elección de la muestra biológica es un factor crítico. La muestra de elección para la determinación de la actividad de la LPL no es suero, plasma ni sangre entera, sino el plasma poseparina (PPH). Este se obtiene 10 minutos después de la administración intravenosa de heparina, que en nuestro caso corresponde a una dosis de 60 UI/kg. La heparina provoca la liberación de diversas enzimas lipolíticas unidas al endotelio vascular, entre ellas, la LPL. Debido a la presencia de lipasa hepática (LH) —otra enzima con actividad TG hidrolasa— en el PPH, será necesario realizar el ensayo en presencia de inhibidores específicos.

VARIABILIDAD METODOLÓGICA

El primer ensayo informado para la determinación de la actividad de la LPL se basó en un método radiométrico, que utiliza emulsiones de trioleína marcadas con tritio.¹⁴ Este ensayo requiere el uso de radioisótopos, equipos especializados y procedimientos manuales complejos, incluida la sonicación de las muestras, incubaciones controladas y la aplicación de inhibiciones enzimáticas específicas, que aumentan la variabilidad intra e interensayo y reducen la reproducibilidad.

A pesar de que han transcurrido cinco décadas desde la publicación del primer ensayo para medir la actividad de la LPL, esta prueba no está disponible

de forma comercial. El ensayo continúa siendo una técnica manual, desarrollada como un método *in house*, que muestra una elevada variabilidad interlaboratorio. Como consecuencia, cada centro de investigación que la implementa debe validarla de manera independiente y establecer sus propios valores de referencia o puntos de corte, lo que limita su estandarización y aplicabilidad clínica a gran escala. Uno de los principales desafíos para su estandarización radica en la complejidad metodológica de los ensayos. A pesar de estas limitaciones, la mayoría de los ensayos utilizados alrededor del mundo continúan empleando como base esta metodología.^{9,15,16}

Más recientemente, Di Filippo *et al.* diseñaron un método con el uso de VLDL humanas separadas por ultracentrifugación como sustrato natural.¹⁷ En este método, la actividad se mide indirectamente a través de la liberación de ácidos grasos no esterificados tras la incubación con el PPH, y se calcula por diferencia con la actividad de LH. Este método tiene como principal desventaja el uso de VLDL, que exige para cada ensayo el aislamiento de la lipoproteína a partir de plasma humano por ultracentrifugación, lo que introduce variabilidad en el sustrato. Alternativamente, se ha desarrollado un método fluorométrico con un sustrato análogo,¹⁵ aunque presenta limitaciones en sensibilidad y especificidad para muestras humanas y requiere el uso de un péptido de apoCII como cofactor y otro con el extremo terminal de la proteína ANGPTL4 como inhibidor para poder medir la actividad de la LPL con especificidad.

La amplia variabilidad entre los métodos empleados para medir la actividad de la LPL constituye un obstáculo clave para su estandarización entre laboratorios.

Estas diferencias no se limitan únicamente al tipo de sustrato utilizado (VLDL humana o emulsión artificial), sino que también comprenden los procedimientos de activación (como el uso de ApoC-II sintética o suero humano inactivado), los enfoques para la inhibición selectiva (por ejemplo, mediante el fragmento N-terminal de ANGPTL4) y las estrategias de cuantificación empleadas (medición de radioactividad, fluorescencia o liberación de AGL).

PUNTOS DE CORTE

La utilidad clínica de la medición de la actividad de LPL se ve aún más complejizada por la necesidad de diferenciar adecuadamente a los pacientes con SQF de aquellos con otras condiciones que también cursan con alteraciones en dicha actividad, como el SQM. Para lograrlo, es imprescindible establecer puntos de corte específicos adaptados a cada laboratorio. Sin embargo, las diferencias entre las poblaciones estudiadas por los distintos centros impiden su comparación directa, lo que limita significativamente la posibilidad de extrapolar los valores de referencia entre laboratorios.

Para establecer los puntos de corte, es preciso contar con datos de pacientes normotriglicéridémicos y pacientes genéticamente confirmados como SQF o SQM. A partir de los datos de actividad de la LPL en cada uno de los grupos, se obtienen valores de corte con el uso de curvas ROC, estableciendo los valores verdaderamente positivos y verdaderamente negativos. Así, en nuestro laboratorio, el valor que diferencia el SQF del SQM resultó ser el que corresponde al 25% de la actividad de los normotriglicéridémicos (8.6 mUI), a diferencia de lo que señalan trabajos previos que sugieren considerar el 20% de la actividad de los normotriglicéridémicos.¹¹

Para identificar SQF, algunos autores¹⁶ establecieron su valor de corte en 25% de la actividad de la LPL de pacientes con SQM, lo cual demuestra lo inapropiado de realizar una comparación entre de valores de corte entre laboratorios. En la Tabla 1 se muestran los principales métodos utilizados actualmente para la identificación de pacientes con SQF y los valores de corte.

ENSAYO FUNCIONAL

En nuestro laboratorio, hemos validado un ensayo funcional *in vitro* que nos permite identificar si el paciente carece de actividad de LPL o de alguno de sus principales cofactores, como ApoCII y ApoAV. El ensayo, que consiste en la incubación en paralelo de PPH y sustrato con y sin agregado de suero humano sano como fuente de cofactores, nos ha permitido identificar numerosos casos en los que el defecto fundamental se encontraba en la ApoCII o bien en la ApoAV.¹⁸

CONCLUSIONES

Al día de hoy, son pocos los laboratorios en el mundo que miden actividad de LPL,^{9,15-17} y el nuestro es el único de Latinoamérica que lo hace. Esto nos permite concentrar la medida de las muestras de la región con el mínimo error, utilizando los mismos valores de corte, e identificar nuevas variantes genéticas propias, no informadas previamente. En este sentido, recientemente hemos podido identificar una nueva variante en APOA5¹⁸ y una en GPIHBP1.¹⁹ Esto nos permitirá tener un registro de la variabilidad genética latinoamericana, que, probablemente, no coincida en frecuencia con las informadas en la población europea, de América del Norte o asiática.

Por ello, aunque la actividad de la LPL es una herramienta diagnóstica poderosa y, en ciertos casos, insustituible, su uso clínico sigue restringido por las dificultades técnicas, la escasa disponibilidad de laboratorios entrenados y la falta de consenso metodológico. Avanzar hacia su estandarización y validación intercentros es esencial para integrar esta determinación en algoritmos diagnósticos

Tabla 1. Comparación entre métodos

	Brisson D <i>et al.</i> ⁹	Rioja J <i>et al.</i> ¹⁶	Di Filippo M <i>et al.</i> ¹⁷	Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, FFyB, UBA ²⁰
Sustrato	Emulsión de TG marcadores con 14C estabilizada con fosfolípidos	Emulsión de TG marcado con 3H estabilizada con fosfolípidos + emulsión comercial (Intralipid®)	VLDL aisladas por ultracentrifugación	Emulsión de TG marcada con 3H estabilizada con fosfolípidos
Criterio diagnóstico para SQF	< 20% mediana NTG	< 25% mediana SQM	< 20% mediana NTG	< 25% mediana NTG
Muestra	Plasma posheparínico			

NTG, normotriglicéridémicos; SQF, síndrome de quilomiconemia familiar; SQM, síndrome de quilomiconemia multifactorial; TG, transportar triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de baja densidad.

de hipertrigliceridemia grave y para mejorar la selección de pacientes candidatos a terapias específicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Basu D, Goldberg IJ. Regulation of lipoprotein lipase-mediated lipolysis of triglycerides. *Curr Opin Lipidol* 31:154-160, 2020.
2. Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E271-288, 2009.
3. Wu SA, Kersten S, Qi L. Lipoprotein Lipase and Its Regulators: An Unfolding Story. *Trends Endocrinol Metab* 32:48-61, 2021.
4. Hegele RA, Berberich AJ, Ban MR, et al. Clinical and Biochemical Features of Different Molecular Etiologies of Familial Chylomicronemia. *J Clin Lipidol* 12:920-927.e4, 2018.
5. Bashir B, Downie P, Forrester N, et al. Ethnic Diversity and Distinctive Features of Familial versus Multifactorial Chylomicronemia Syndrome: Insights From the UK FCS National Registry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 44:2334-2346, 2024.
6. Bashir B, Kwok S, Wierzbicki AS, et al. Validation of the Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) Score in an Ethnically Diverse Cohort from UK FCS Registry: Implications for Diagnosis and Differentiation from Multifactorial Chylomicronemia Syndrome (MCS). *Atherosclerosis* 391:117476, 2024.
7. Spagnuolo CM, Hegele RA. Etiology and Emerging Treatments for Familial Chylomicronemia Syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab* 19:299-306, 2024.
8. Moulin P, Dufour R, Averna M, et al. Identification and Diagnosis of Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS): Expert Panel Recommendations and Proposal of an FCS Score. *Atherosclerosis* 275:265-272, 2018.
9. Brisson D, Larouche M, Chebli J, et al. Correlation Between Chylomicronemia Diagnosis Scores and Post-Heparin Lipoprotein Lipase Activity. *Clin Biochem* 114:67-72, 2023.
10. Hegele RA, Ahmad Z, Ashraf A, et al. Development and validation of clinical criteria to Identify Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) in North America. *J Clin Lipidol* 19:83-94, 2025.
11. Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, et al. Characterizing Familial Chylomicronemia Syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *J Clin Lipidol* 12:1234-1243.e5, 2018.
12. Saadatagah S, Larouche M, Naderian M, et al. Recognition and Management of Persistent Chylomicronemia: A joint Expert Clinical Consensus by the National Lipid Association and the American Society for Preventive Cardiology. *J Clin Lipidol* S1933-2874(25)00065-0, 2025.
13. Hegele RA. Is Genetic Testing in Hypertriglyceridemia Useful? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 42:1468-1470, 2022.
14. Nilsson-Ehle P, Tornquist H, Belfrage P. Rapid Determination of Lipoprotein Lipase Activity in Human Adipose tTissue. *Clin Chim Acta* 42: 383-390, 1972.
15. Oldham D, Wang H, Mullen J, et al. Using Synthetic ApoC-II Peptides and nAngptl4 Fragments to Measure Lipoprotein Lipase Activity in Radiometric and Fluorescent Assays. *Front Cardiovasc Med* 9:926631, 2022.
16. Rioja J, Ariza MJ, Benítez-Toledo MJ, E, et al. Role of Lipoprotein Lipase Activity measurement in The Diagnosis of Familial Chylomicronemia Syndrome. *J Clin Lipidol* 17:272-280, 2023.
17. Di Filippo M, Marçais C, Charrière S, et al. Post-Heparin LPL Activity Measurement Using VLDL as a Substrate: A New Robust Method for Routine Assessment of Plasma Triglyceride Lipolysis Defects. *PLoS One* 9:e99721, 2014.
18. Gutiérrez J, Castaño P, Fariña G, et al. Familial Chylomicronemia Syndrome Caused by Two Genetic Variants in the APOA5 Gene: Severe Hypertriglyceridemia that Complicates Pregnancy. *J Clin Lipidol* S1933-2874(24)00304-0, 2025.
19. González, A, Arroyo-Ripoll O, García-Ramos A, et al. A Novel Homozygous Variant in GPIHBP1: A Case Series of Familial Chylomicronemia Syndrome from Colombia. *J Clin Lipidol*, 2025.
20. Miksztowicz V, Schreier L, McCoy M, et al. Role of SN1 Lipases on Plasma Lipids in Metabolic Syndrome and Obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34:669-675, 2014.

Medicamentos por vía oral para controlar los niveles de Lp(a): ¿el inicio de una era?

Oral medications to control Lp(a) levels: the beginning of a new era?

Dr. Jorge Wilmar Tejada Marin¹

¹Médico, especialista en Medicina Interna y Endocrinología; Máster en Obesidad; Clínica Imbanaco; Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia

INTRODUCCIÓN

La lipoproteína a [Lp(a)] fue descrita en 1963 por Kare Berg, aunque su relevancia clínica comenzó a considerarse a partir de las décadas del 70 y del 80. Actualmente es sabido que la Lp(a) está codificada por el gen *LPA* y presenta un patrón de herencia codominante en aproximadamente un 80% de los individuos. Se han identificado más de 2000 polimorfismos de un solo nucleótido que se asocian con la variabilidad de las concentraciones.¹⁻⁴

La Lp(a) se compone de una apolipoproteína A [Apo(a)] unida a una ApoB100 mediante un puente disulfuro; la Apo(a) contiene una estructura denominada kringle IV (KIV4), además de un número variable de estructuras de KIV2 del plasminógeno, que alteran su impacto cardiovascular, y una región de proteasa inactiva, que es producida en el hígado. La Lp(a) tiene una vida media más prolongada que las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Si bien de su degradación se conoce poco, el riñón parece estar involucrado en este proceso. En referencia al número de KIV2, a mayor repetición de esta, menor es el tamaño de la Lp(a) y mayor el riesgo cardiovascular (RCV).^{5,6}

Resulta llamativo el crecimiento exponencial del RCV asociado con la variabilidad en la concentración de Lp(a), que aumenta 1.22 veces a

una concentración de 30 mg/dl y 2.72 veces a una concentración de 150 mg/dl. Además, los niveles de Lp(a) varían en función de otros factores: tipo de dieta, función tiroidea, función renal (con regreso a la normalidad postrasplante), hipogonadismo, síndrome nefrótico, enfermedades inflamatorias, menopausia y embarazo, entre otros.^{4,7,8}

En referencia al tratamiento farmacológico, es sabido que las estatinas pueden generar un aumento del 8.5-19.6% en la Lp(a), mientras que la proproteína convertasa subtilisina de tipo 9 (iPCSK9) podría causar una reducción del 25-30%. Asimismo, con inclisiran se observó una reducción del 15-26%, pero queda un vacío para moléculas específicas para Lp(a).⁸⁻¹⁰ Es en este contexto que aparecen los medicamentos biológicos, como olpasiran, pelacarsen, lepodisiran, obicetrapid, zerlasiran, todos para uso por vía parenteral, los que han demostrado lograr una reducción promedio de la Lp(a) > 80% respecto del valor inicial, en especial, en los cuartiles con valores basales más elevados.¹¹⁻¹⁷ Sin embargo, hasta ahora no se contaba con una opción terapéutica para administración oral para esta condición, y es precisamente por esta razón que cobra relevancia el muvalaplin.

Este medicamento se origina a partir del estudio de la inhibición del plasminógeno [humano, enfocado en la inhibición del KIV. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la formación del puente covalente disulfuro entre KIV7-KIV8 y los residuos de lisina del ApoB100 en los hepatocitos; este fármaco inicialmente se dio a conocer con el

Recibido en junio 2025, aceptado en julio 2025
El autor no declara conflictos de interés
Correspondencia: jorjtejada87@gmail.com

nombre de LY3473329.^{18,19} En agosto de 2023, el Dr. Nicholls publica en JAMA el estudio en fase I de muvalaplin.¹⁹ Este fue un estudio de un único centro, aleatorizado, a doble ciego y comparado con placebo, llevado a cabo en Países Bajos. La dosis de muvalaplin se escaló desde 1 mg hasta 800 mg diarios durante 14 días en la primera fase, seguido de una fase donde se escaló desde 30 mg hasta 800 mg diarios durante 14 días en sujetos sanos con Lp(a) \geq 30 mg/dl (aprox. 75 nmol/l). Completaron dicho estudio 105 participantes con una media de edad de 29 años, un predominio de sexo femenino, la mayoría de etnia blanca, con baja representación de latinos. En ese ensayo se hizo foco en el análisis de seguridad, con un estudio exploratorio del perfil bioquímico. Se encontró una reducción de Lp(a) desde el día 2 de tratamiento con una disminución del 63-65% a partir de la dosis de 100 mg/d; el efecto se observó hasta el día 29 en la dosis de 30 mg/d y hasta el día 64 en la dosis de 300-800 mg/d. En ese estudio se describieron efectos adversos en un 62% de los participantes, con predominio de cefalea, dorsalgia y fatiga; no hubo compromiso del QTc ni del perfil hepático o hematológico. No hubo disminución significativa del plasminógeno.

ANÁLISIS

En noviembre de 2024, el Dr. Nicholls publicó en JAMA el estudio en fase II denominado KRAKEN (*Oral Muvalaplin for Lowering of Lipoprotein [a]*), patrocinado por el laboratorio Eli Lilly; este fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, que abarcó 43 centros de 8 países (Australia, Brasil, China, Alemania, Hungría, Japón, Países Bajos y Estados Unidos).²⁰ Participaron pacientes de 40 años o más, de alto RCV y Lp(a) \geq 175 nmol/l (aprox. 70 mg/dl). La definición de RCV fue antecedente de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular isquémica, enfermedad arterial periférica, diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) o hipercolesterolemia familiar. Fueron excluidos los pacientes con DBT2 o hipertensión arterial no controlada, tasa de filtración glomerular $<$ 30 ml/min 1.73 m^2 , índice de masa corporal $<$ 18.5 o $>$ 40, así como quienes presentaron cualquier evento cardiovascular en los últimos 3 meses.

El protocolo asignó dosis de muvalaplin de 10, 60 y 240 mg frente a placebo, en 4 tabletas diarias durante

12 semanas. El objetivo principal fue el cambio en el valor de la Lp(a) a las 12 semanas, que se determinó con una doble medición: la de concentración molar mediante un estudio nuevo de tipo sándwich, enfocado en la ApoB, junto con una medición que empleó anticuerpos monoclonales para Lp(a). Los objetivos secundarios fueron el porcentaje de pacientes que alcanzó una concentración $<$ 125 nmol/l, el cambio en la ApoB y la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), las LDL, la actividad del plasminógeno, así como un análisis de seguridad. Para esto se estimó un número de 233 participantes, asumiendo un 10% de retiro, con análisis por intención a tratar incluidos todos los que recibieron al menos una dosis.

El estudio se llevó a cabo de diciembre de 2022 a noviembre de 2023. Se incluyeron 233 participantes, con edad promedio de 66 años, predominio de varones y de etnia blanca, y una representación de latinos de más del 13%. El antecedente más relevante fue enfermedad coronaria (73%), seguido de infarto de miocardio ($>$ 38%), DBT2 (33%), hipercolesterolemia familiar (10.7%) y enfermedad cerebrovascular ($>$ 5%). En su mayoría, los pacientes también recibían estatinas (91%), ezetimibe ($>$ 40%) e inhibidores del PCSK9 ($>$ 5%). La tasa de abandono fue del 4.5%. La media de Lp(a) inicial fue de 216.8 nmol/l (método Lp[a] intacto) o 246.5 nmol/l (método ApoB); LDL inicial 73.5 nmol/l, ApoB 76 nmol/l y hsPCR 0.9 nmol/l.

En cuanto a resultados, mediante el método de medición directa se observó un aumento de la Lp(a) del 0.5% (IC 95%: -11.4% a 28.1%) en el grupo placebo, mientras que se registraron disminuciones del -47.4% (IC 95%: -56% a -37%) en el grupo de 10 mg de muvalaplin/d, del -81.6% (IC 95%: -83.8% a -79%) en el grupo de 60 mg/d y del -85.7% (IC 95%: -87.4% al -83.8%) en el grupo de 240 mg/d. Con el método de ApoB, hubo un cambio de la Lp(a) del -3.2% (IC 95%: -13.1% a 8%) en el grupo placebo, del -42.3% (IC 95%: -50.4% a -32.7%) en el grupo de 10 mg/d, del -70.9% (IC 95%: -74% a -67.4%) en el grupo de 60 mg/d y del -69.9% (IC 95%: -73% a -66.4%) en el grupo de 240 mg/d.

En el análisis de objetivos secundarios, los pacientes que lograron una concentración de Lp(a) $<$ 125 nmol/l ($<$ 5 mg/dl) a las 12 semanas fueron

el 64.2% entre quienes recibieron la dosis de 10 mg/d, del 95.9% en el grupo de 60 mg/d y del 96.7% en el grupo de 240 mg/d. También se observaron descensos de la ApoB del -8.9%, -13.1% y -16.1% con las dosis de 10, 60 y 240 mg de muvalaplin/d, respectivamente. Los eventos adversos más observados fueron náuseas, influenza, dorsalgia, mialgias y anemia, en promedio 5.9%, con seguridad hepática. Se describe un caso con elevación de transaminasas > 10 veces el límite superior normal con la dosis de 240 mg/d, en tratamiento concomitante con penicilina por infección dental, con resolución al suspender la penicilina. Igual que en el estudio de 2023, no hubo disminución significativa del plasminógeno.

COMENTARIO

Desde el punto de vista práctico, el muvalaplin parece una molécula segura para uso oral en pacientes con alto RCV que ya han sido tratados con estatinas y, gran parte de ellos, también con ezetimibe, con valores de Lp(a) \geq 175 nmol/l (aprox. 70 mg/dl). En estos pacientes se podría lograr una reducción de la Lp(a) dependiente de la dosis, con una respuesta adecuada a partir de 100 mg/d y óptima con 240 mg/d. Cabe aclarar que este fue un estudio pequeño y de corta duración (12 semanas), propio de los estudios en fase II; además, además, estuvo sujeto a un doble método de medición de Lp(a) intacta y a partir de ApoB, con una variación destacable entre los métodos; no hay una estandarización clara para los métodos de medición de Lp(a) a nivel mundial, con resultados informados en mg/dl y otros en nmol/l.

Se observó un perfil de seguridad adecuado en términos de eventos adversos, que fueron menores del 6% en todos los grupos, pero llama la atención la descripción del paciente con elevación de transaminasas en el uso conjunto con penicilina, lo que amerita un análisis más a fondo en futuros estudios dada la alta prevalencia del uso de penicilinas en la práctica diaria. Si bien preocupaba el potencial efecto de muvalaplin sobre el plasminógeno, dada la similitud en el sitio de acción, tanto en el estudio en fase I como en el de fase II no se vio una alteración en este parámetro.

En conclusión, con muvalaplin se suma una opción para administración oral para el control de los

niveles de Lp(a) en la búsqueda de una reducción del RCV, con una diana distinta a la del RNA antisentido de las opciones parenterales que están en estudio. Queda a consideración futura el análisis de su efecto sobre el RCV (fase III).

BIBLIOGRAFÍA

1. Frick MH, Dahlén G, Furber C, Ericson C, Wiljasalo M. Serum Pre-Beta-1 Lipoprotein Fraction in Coronary Atherosclerosis. *Acta Med Scand* 195:337-340, 1974.
2. Dahlén G, Berg K, Frick MH. Lp(A) Lipoprotein/Pre-Beta1-Lipoprotein, Serum Lipids and Atherosclerotic Disease. *Clin Genet* 9:558-566, 1976.
3. Berg K. A New Serum Type System In Man-The Lp System. *Acta Pathol Microbiol Scand* 59:369-382, 1963.
4. Kronenberg F. Lipoprotein(a): from Causality to Treatment. *Curr Atheroscler Rep* 26:75-82, 2024.
5. Vinci P, Di Girolamo FG, Panizon E, Tosoni LM, Cerrato C, Pellicori F, et al. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases: Pathophysiology and Treatment Perspectives. *Int J Environ Res Public Health* 20:6721, 2023.
6. Tsioulos G, Kounatidis D, Vallianou NG, Poulaki A, Kotsi E, Christodoulatos GS, et al. Lipoprotein(a) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Where Do We Stand? *Int J Mol Sci* 25:3537, 2024.
7. 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.
8. Delgado-Lista J, Mostaza JM, Arrobas-Velilla T, Blanco-Vaca F, Masana L, Pedro-Botet J, et al. Consensus on Lipoprotein(a) of the Spanish Society of Arteriosclerosis. Literature review and Recommendations for Clinical Practice. *Clin Invest Arterioscler* 36:243-266, 2024.
9. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Inclisiran, Low-Density Lipoprotein

Cholesterol and Lipoprotein (a). *Pharmaceuticals (Basel)* 16:577, 2023.

10. Koenig W, Conde LG, Landmesser U, Leiter LA, Ray KK, Schwartz GG, et al. Efficacy and Safety of Inclisiran in Patients with Polyvascular Disease: Pooled, Post Hoc Analysis of the ORION-9, ORION-10, and ORION-11 Phase 3 Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 38:493-503, 2024.

11. O'Donoghue ML, Rosenson RS, López JAG, Lepor NE, Baum SJ, Stout E, et al. The Off-Treatment Effects of Olpasiran on Lipoprotein(a) Lowering: OCEAN(a)-DOSE Extension Period Results. *J Am Coll Cardiol* 84:790-797, 2024.

12. Kaur G, Rosenson RS, Gencer B, López JAG, Lepor NE, Baum SJ, et al. Olpasiran Lowering of Lipoprotein(a) According to Baseline Levels: insights from the OCEAN(a)-DOSE Study. *Eur Heart J* 46:1162-1164, 2025.

13. Masson W, Barbagelata L, Lobo M, Nogueira JP, Handelsman Y. Lipid-lowering Efficacy of Obicetrapib: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Lipidol* 19:412-421, 2025.

14. Yeang C, Karwatowska-Prokopczuk E, Su F, Dinh B, Xia S, Witztum JL, et al. Effect of Pelacarsen on Lipoprotein(a) Cholesterol and Corrected Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 79:1035-1046, 2022.

15. Nissen SE, Ni W, Shen X, Wang Q, Navar AM, Nicholls SJ, et al. Lepodisiran - A Long-Duration Small Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a). *N Engl J Med* 92:1673-1683, 2025.

16. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Lancet* 404:1255-1264, 2024.

17. Nissen SE, Wolski K, Balog C, Swerdlow DI, Scrimgeour AC, Rambaran C, et al. Single Ascending Dose Study of a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a) Production in Individuals with Elevated Plasma Lipoprotein(a) Levels. *JAMA* 327:1679-1687, 2022.

18. Diaz N, Perez C, Escribano AM, Sanz G, Priego J, Lafuente C, et al. Discovery of Potent Small-Molecule Inhibitors of Lipoprotein(a) Formation. *Nature* 629:945-950, 2024.

19. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, Urva S, Suico J, Berg PH, et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 330:1042-1053, 2023.

20. Nicholls SJ, Ni W, Rhodes GM, Nissen SE, Navar AM, Michael LF, et al. Oral Muvalaplin for Lowering of Lipoprotein(a): A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 333:222-231, 2024.

Documento intersocietario sobre apolipoproteína B

Position paper. Inter-societal document on apolipoprotein B

Sociedad Argentina de Lípidos (SAL)

Sociedad Argentina de Cardiología (SAC)

Federación Argentina de Cardiología (FAC)

Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN)

Fundación Bioquímica Argentina

Coordinadores (por orden alfabético)

Alberto Lorenzatti (FAC), Santiago Lynch (SAC), Walter Masson (SAL), Juan Patricio Nogueira (FASEN).

Comité de redacción (por orden alfabético)

Viviana Arias (FAC), Fátima Carreño (FASEN), Pablo Corral (SAL), Silvina Cuartas (SAL), Sergio Giménez (FAC), Gustavo Giunta (SAC), Melina Huerin (SAC), Augusto Lavalle-Cobo (SAC), Stella Maris Macín (FAC), Gabriela Portunato (FASEN), Laura Schreier (SAL), Melany Villarreal-Galvez (FASEN).

Comité de corrección (por orden alfabético)

Gabriela Berg (Fundación Bioquímica Argentina), Carlos Cuneo (FAC), Gerardo Damián Elikir (SAL), Daniel Siniawski (SAC), Monica Virga (FASEN).

INTRODUCCIÓN

La apolipoproteína B (ApoB) es el principal componente proteico de las partículas lipoproteicas aterogénicas, como las de muy baja densidad (VLDL), densidad intermedia (IDL) y baja densidad (LDL). Por lo tanto, la concentración plasmática de ApoB permite estimar el número total de partículas aterogénicas. En los últimos años, diversos estudios epidemiológicos y de intervención han demostrado que la medición de ApoB predice de forma independiente el riesgo cardiovascular, incluso superando en su valor predictivo a los parámetros lipídicos convencionales, como el colesterol asociado con las LDL (LDLc), que aún es el principal objetivo terapéutico en el tratamiento lipídico, con metas claramente establecidas.¹

El objetivo de este trabajo colaborativo entre prestigiosas sociedades científicas es desarrollar

un documento de posición que aborde, de manera clara y práctica, diversos aspectos relacionados con la medición de la ApoB mediante la respuesta a 10 preguntas claves. Los principales mensajes se resumen en la Figura 1.

1- ¿Qué debemos conocer sobre la fisiología de la ApoB?

Todas las lipoproteínas con potencial aterogénico contienen una ApoB como componente estructural principal, que no es intercambiable. En contraste, las lipoproteínas de alta densidad (HDL), reconocidas por sus propiedades antiaterogénicas, integran en su membrana la Apo A-I (apoA).

La ApoB-100 se encuentra intrínsecamente asociada con las VLDL, a sus remanentes (IDL) y a las LDL, así como la ApoB-48 a los quilomicrones y sus remanentes. Dado que cada una de estas

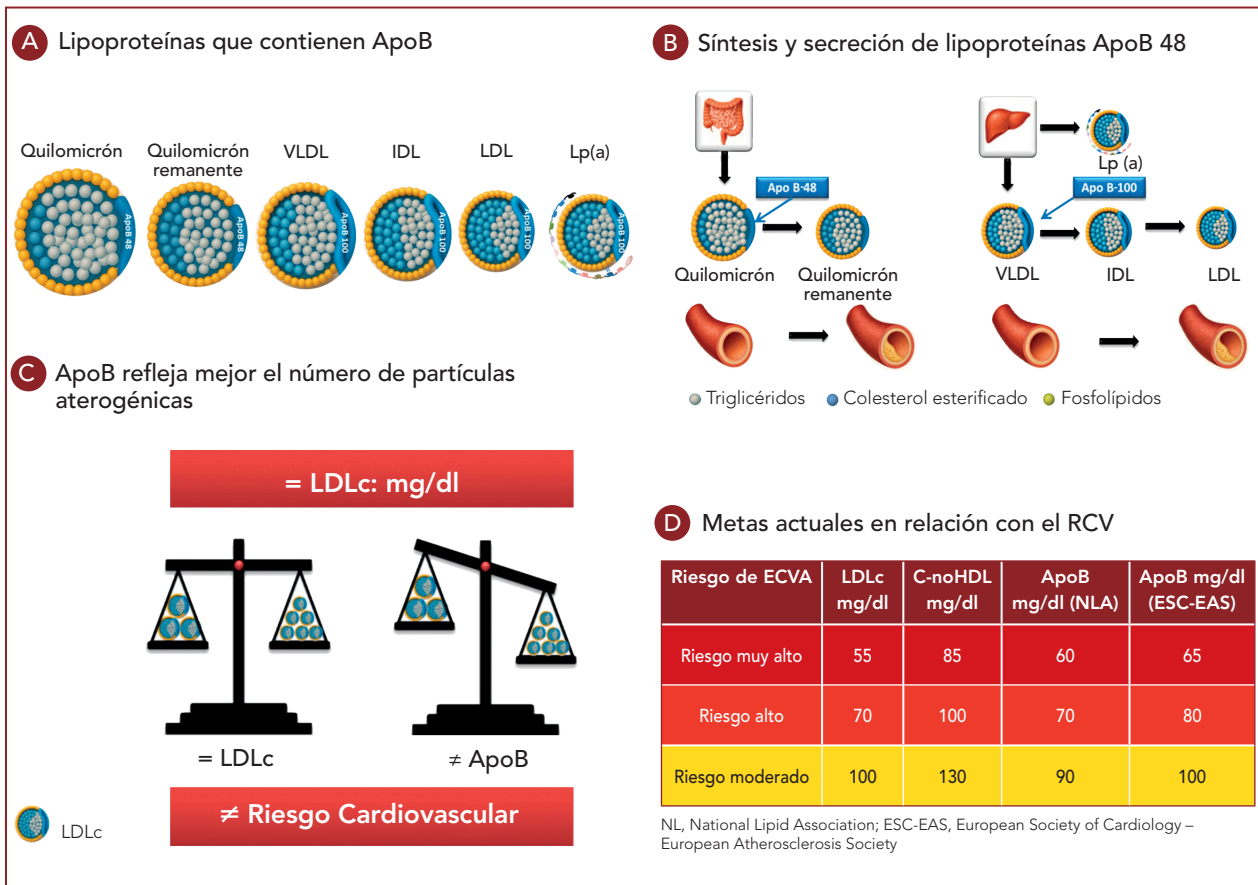


Figura 1. Aspectos relacionados con la medición de la ApoB.

A. Todas las lipoproteínas con potencial aterogénico comparten un componente estructural esencial: una única molécula de apolipoproteína B (ApoB). Dado que cada partícula aterogénica contiene una molécula de ApoB, su concentración plasmática refleja con precisión el número total de lipoproteínas aterogénicas circulantes. **B.** La ApoB-100 está presente en las VLDL, IDL, LDL y lipoproteína(a) [Lp(a)], mientras que la ApoB-48 se encuentra en los quilomicrones y sus remanentes. La ApoB-48 se sintetiza en el intestino delgado, y la ApoB-100, principal proteína de las LDL, se produce predominantemente en el hígado. **C.** Dos individuos pueden tener el mismo nivel de LDLc pero distinto nivel de ApoB. En consecuencia, la concentración de ApoB es un marcador más preciso y confiable que el LDLc para estimar el riesgo cardiovascular. **D.** Objetivos terapéuticos para LDLc, colesterol no-HDL (C-noHDL) y ApoB (expresados en mg/dl), según la categoría de riesgo cardiovascular.

VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad.

partículas contiene una única molécula de ApoB, la concentración plasmática total de ApoB refleja con precisión el número total de partículas lipoproteicas aterogénicas circulantes en la sangre.² El gen que codifica la ApoB se localiza en el brazo corto del cromosoma 2 y consta de 29 exones. Este gen da lugar a dos isoformas: la ApoB-100, que contiene 4536 aminoácidos (550 kDa), y la ApoB-48 (265 kDa), que es una versión truncada de la primera, con aproximadamente la mitad de su longitud. La formación de ApoB-48 se produce en el intestino delgado mediante un proceso único de edición del ARN mensajero (ARNm): una desaminación postranscripcional altamente específica de la citidina, mediada por una enzima de edición del ARNm llamada APOBEC-1.³ La ApoB-100 se sintetiza mayormente en el hígado y es el principal

determinante proteico de las LDL, esta proteína es reconocida por el receptor ApoB/E (receptor de LDL). Este reconocimiento activa el catabolismo de las LDL, mediado por dicho receptor.⁴ Finalmente, aunque menos frecuentes que las mutaciones en el receptor de LDL, las mutaciones en el gen *APOB* pueden provocar hipercolesterolemia familiar.³

La insulina desempeña un papel central en la coordinación del metabolismo de las lipoproteínas. Los altos niveles de insulina actúan sobre el adipocito para promover la captación de triglicéridos activando la lipoproteína lipasa (LPL) e inhibir la liberación de ácidos grasos libres mediante la inhibición de la lipasa hormono-sensible. Esto estimula el almacenamiento de triglicéridos para su uso posterior. En ayunas, este proceso se

invierte: los niveles de insulina disminuyen y los ácidos grasos libres se liberan del adipocito y se entregan al hígado. El hígado reesterifica los ácidos grasos a triglicéridos y los secreta como VLDL. Además, la capacidad del tejido adiposo para captar triglicéridos se ve afectada en ausencia de insulina y, por lo tanto, los triglicéridos son utilizados preferentemente por otros tejidos, como el músculo esquelético y el hígado.⁵

La síntesis y secreción de la ApoB es un proceso altamente complejo. Sorprendentemente, la mayor parte de la ApoB sintetizada es degradada antes de ser secretada, por lo que la cantidad final de ApoB liberada al medio extracelular depende en gran medida de la proporción del polipéptido recién sintetizado que logra escapar a los mecanismos de degradación intracelular. La insulina regula la secreción de ApoB mediante múltiples mecanismos, que actúan en tres niveles principales: 1) disminuye la síntesis de la proteína microsomal transportadora de triglicéridos (MTP), esencial para el ensamblaje de las VLDL; 2) estimula la degradación de ApoB mediante el sistema ubiquitina-proteasoma, responsable de su eliminación intracelular; 3) favorece la degradación de ApoB mediante el sistema fagolisosomal, otro mecanismo de degradación celular.^{5,6}

2- ¿Cuáles son los métodos disponibles para su cuantificación?

Medir un componente lipídico, como el colesterol de las lipoproteínas, puede resultar más práctico y ligeramente más económico. Sin embargo, debido a la variabilidad en el contenido de colesterol entre las partículas de cada familia lipoproteica, la estandarización de los métodos para cuantificar el LDLc o el colesterol asociado con las HDL (HDLc) resulta más compleja que la medición selectiva de una molécula proteica definida y estructuralmente constante, como la ApoB.⁷ Además, la ApoB se comporta como un marcador sólido, ya que puede medirse de forma precisa en todo el rango de concentraciones, tanto en condiciones normales como patológicas, sin verse afectada por las posibles variaciones fisiopatológicas.

Los métodos utilizados por los laboratorios clínicos para la medición de ApoB son completamente automatizables y se basan en técnicas de

inmunoturbidimetría o inmunonefelometría. Estos deben cumplir con los estándares establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) mediante el uso de calibradores trazables a materiales de referencia internacionales, actualmente, el SP3.⁸ Ambos métodos utilizan anticuerpos específicos contra ApoB. El fundamento de la inmunoturbidimetría se basa en la formación de inmunocomplejos con el anticuerpo dirigido contra la ApoB que se desea medir. Luego, se mide la difracción de la luz en un ángulo determinado, que altera por los inmunocomplejos formados. En el caso de la inmunonefelometría, esta puede ser de “punto final”, cuando se mide la difracción de la luz en un ángulo determinado, alterada por los inmunocomplejos formados, o “cinética”, cuando se mide el cambio de la velocidad de emisión de la luz dispersada en función de la velocidad de formación de los inmunocomplejos.

El equipamiento necesario para medir ApoB, así como las especificaciones de calidad y experiencia requeridas, están disponibles en una gran cantidad de laboratorios clínicos. Además, varias empresas de diagnóstico fabrican los ensayos aprobados para su medición. Los métodos estándares mencionados son equivalentes a otros procedimientos validados y sólidos, como la resonancia magnética nuclear, cuyo equipamiento está destinado a laboratorios especializados y que también se utiliza para analizar subfracciones lipoproteicas.⁹ Desde la década del 90, la IFCC ha impulsado la estandarización de la medición de ApoB, estableciendo un método de referencia provisional basado en la medida, por inmunonefelometría, de la proteína total de LDL previamente aisladas por ultracentrifugación. En los últimos años, la IFCC ha comenzado a evaluar la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) como método de referencia definitivo, lo cual permitirá una verdadera estandarización de la medición de la ApoB, transformándola en el primer marcador de lipoproteínas verdaderamente estandarizado.^{7,10} Por el momento, diversos grupos de consenso, organizadores de evaluación externa de calidad, el programa de estandarización de lípidos de los *Centers for Disease Control and Prevention* de los EE. UU. (CDC) y otros expertos en química clínica han confirmado que el programa de estandarización de

ApoB desarrollado por la OMS/IFCC cumple con los requisitos necesarios para su aplicación en la atención clínica.¹⁰

Todos los métodos miden ApoB total (ApoB100 + ApoB48); sin embargo, el aporte posprandial de ApoB48 en relación con ApoB100 es mínimo e insignificante, salvo cuando los triglicéridos superan los 400 mg/dl, por lo que la ApoB puede medirse sin necesidad de ayuno en la mayoría de los casos. Las muestras de suero pueden ser congeladas y luego descongeladas para su medición.¹⁰

3- ¿Qué relación existe entre la ApoB y el riesgo cardiovascular según los estudios epidemiológicos y de aleatorización mendeliana?

A partir de lo previamente comentado, es razonable plantear que los niveles elevados de ApoB se asocian con mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, aunque esta idea parece lógica desde el sentido común, es necesario respaldarla con evidencia científica.

Los datos provenientes de estudios poblacionales muestran una relación entre los valores elevados de ApoB y el incremento de la probabilidad de presentar eventos cardiovasculares. Johannesen *et al.* realizaron un análisis del Copenhagen General Population Study en el que incluyeron 53 484 mujeres y 41 624 hombres que no recibían estatinas y evaluaron la relación entre los niveles elevados de ApoB y la incidencia de eventos cardiovasculares.¹¹ Luego de una mediana de seguimiento de 9.6 años, encontraron una asociación dependiente de la concentración entre los niveles elevados de ApoB y el riesgo de presentar un infarto agudo de miocardio y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Dicho trabajo demostró que la ApoB presenta un valor predictivo importante más allá del LDLc en la concentración de esta lipoproteína tanto en hombres como en mujeres. Antes de este estudio, Sniderman *et al.* publicaron un metanálisis de estudios de observación que incluyeron 233 455 pacientes y en el que demostraron que la ApoB es un mejor predictor del riesgo cardiovascular que el LDLc y el no-HDLc.¹² La razón de riesgo relativa para ApoB fue de 1.43 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.35-1.51), en comparación con 1.25

para el LDLc (IC 95%: 1.18-1.33) y 1.34 para el no-HDLc (IC 95%: 1.24-1.44).

En la misma línea, los estudios de aleatorización mendeliana han demostrado que las personas portadoras de variantes genéticas asociadas con niveles elevados de ApoB presentan mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares en comparación con aquellas no las poseen. En particular, un análisis del *UK Biobank* mostró que la ApoB se asoció, en un análisis multivariado, con casi el doble de riesgo de enfermedad cardiovascular (*odds ratio*, [OR]: 1.92; IC 95%: 1.31-2.81; $p < 0.001$).¹³ Otro estudio de aleatorización mendeliana demostró que en casos de discordancia entre los niveles de LDLc y ApoB, esta última se correlaciona de manera más precisa con el riesgo cardiovascular.¹⁴

4- ¿Cuál es la asociación entre los niveles de ApoB durante el tratamiento y el riesgo cardiovascular según los ensayos clínicos?

Dado que la mayoría de los estudios clínicos controlados y aleatorizados incluyeron pacientes en función del riesgo cardiovascular y de los niveles de LDLc, la evidencia disponible específicamente sobre ApoB es más limitada. Además, estos ensayos generalmente evaluaron esquemas terapéuticos sin establecer objetivos específicos de ApoB como meta de tratamiento. No obstante, el análisis de muchos de estos estudios revela una correlación directa entre los niveles de ApoB alcanzados durante el tratamiento y la incidencia futura de eventos cardiovasculares graves. Múltiples ensayos clínicos con estatinas han demostrado que el valor intratratamiento de ApoB posee un valor predictivo independiente en relación con los eventos cardiovasculares graves. Estos hallazgos surgieron tanto en contextos de prevención primaria¹⁵ como secundaria.¹⁶ Un metanálisis que incluyó 7 estudios clínicos aleatorizados en pacientes con estatinas mostró que la reducción media del riesgo de cardiopatía coronaria por cada disminución de una desviación estándar (27 mg/dl) en los niveles de ApoB fue del 24.4%, lo que representó una mayor reducción de riesgo en comparación con el LDLc (20.1%) o el no-HDLc (20%).¹⁷ En ese análisis, la concentración media de ApoB al año en el grupo tratado fue de 85 mg/dl, con un rango de valores entre 71 y 104 mg/dl. En el estudio IMPROVE-IT, la adición de ezetimibe

a simvastatina en pacientes con síndrome coronario agudo se asoció con una reducción del 15% en los niveles de ApoB (mediana intratratamiento: 67 mg/dl) en comparación con simvastatina sola y con una disminución del 6.4% en la incidencia de eventos cardiovasculares combinados a los 6 años de seguimiento.¹⁸ Tanto en ese estudio como en el FOURIER, que evaluó el efecto de evolocumab frente a placebo en pacientes en prevención secundaria tratados con estatinas, el nivel de ApoB alcanzado durante el tratamiento fue el mejor predictor de infarto de miocardio.¹⁹ De manera similar, en el ensayo ODYSSEY OUTCOMES, que investigó el impacto de alirocumab frente a placebo en 18 000 pacientes con síndrome coronario agudo, se observó que un mayor nivel basal de ApoB se asoció con mayor tasa de eventos cardiovasculares combinados, así como con mayor reducción relativa y absoluta de eventos en el grupo tratado con alirocumab.²⁰ Además, los niveles bajos de ApoB durante el tratamiento (< 35 mg/dl) fueron altamente predictivos de mayor reducción de eventos clínicos. En cuanto a los niveles intratratamiento de ApoB, se informaron valores de 38 mg/dl en el estudio FOURIER y de 49 mg/dl en el estudio ODYSSEY OUTCOMES, lo que se asoció con una reducción del 15% en los eventos cardiovasculares combinados en ambos estudios, con seguimientos de 2.2 y 2.8 años, respectivamente.

En el estudio REVEAL, que evaluó informaron inhibidor de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) frente a placebo en pacientes en prevención secundaria tratados con estatinas, una reducción de ApoB de 12 mg/dl (18%) se asoció con una disminución del 9% en la incidencia de eventos cardiovasculares.²¹ De forma similar, en el ensayo REDUCE-IT, que utilizó ácido eicosapentaenoico (EPA) purificado, una reducción del 10% en los niveles de ApoB se asoció con una disminución del 25% en los eventos cardiovasculares.²² Por el contrario, en el estudio STRENGTH, que empleó una combinación de EPA y ácido docosahexaenoico (DHA), no se observó una reducción significativa de ApoB ni de eventos cardiovasculares, lo que refuerza la coherencia de la asociación entre el descenso de ApoB y la disminución del riesgo cardiovascular.²³

Un metanálisis que incluyó 29 estudios clínicos en 332 912 pacientes evaluó si la reducción de

eventos cardiovasculares asociada con el descenso de ApoB dependió del tipo de fármaco utilizado.²⁴ Aunque la magnitud de la reducción de eventos fue mayor en los estudios con estatinas, estos ensayos tuvieron un seguimiento medio ponderado más prolongado en comparación con los realizados con otros tratamientos, como los inhibidores de PCSK9. Un análisis comparativo entre los estudios FOURIER y SPIRE, que emplearon anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9, y el metanálisis de la *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*, que incluyó los principales ensayos con estatinas, concluyó que la reducción de eventos cardiovasculares observada con los inhibidores de PCSK9 fue coherente con la esperada durante los primeros 2 años de tratamiento con estatinas.²⁵

En resumen, la evidencia disponible es homogénea y demuestra que, independientemente del fármaco utilizado, la reducción de ApoB *per se* se asocia con una disminución significativa del riesgo de eventos cardiovasculares futuros. Aunque los resultados de los ensayos clínicos pueden variar según el tiempo de exposición al tratamiento, el contexto clínico del paciente y las características de la población incluida, la evidencia respalda de manera sólida que la reducción de ApoB durante el tratamiento constituye un objetivo terapéutico central, que se asocia uniformemente con la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares.

5- ¿Cuál es la correlación y la concordancia entre la ApoB, el no-HDLc y el LDLc?

Los conceptos de concordancia y correlación son ampliamente utilizados para evaluar la asociación entre variables, pero, aunque están relacionados, representan enfoques distintos.²⁶ La correlación se enfoca en la relación entre los cambios observados en dos variables, es decir, cómo varía una en función de la otra. En cambio, la concordancia se centra en el grado de coincidencia entre dos métodos de medición o clasificación de una misma variable. Así, mientras la correlación mide asociación, la concordancia evalúa el grado de acuerdo entre los resultados.

Numerosos estudios han analizado la correlación y la concordancia entre distintos marcadores lipídicos. Un estudio analizó los perfiles lipídicos de participantes sin enfermedades cardiovasculares

pertenecientes al UK Biobank (n = 308 182), al *Women's Health Study* (n = 26 204) y al *Framingham Heart Study* (n = 2839).²⁷ El análisis mostró una buena correlación entre los distintos marcadores lipídicos. En particular, la correlación entre ApoB y LDLc mostró valores de “r” entre 0.80 y 0.96, mientras que la correlación entre ApoB y el no-HDLc presentó valores de “r” entre 0.85 y 0.96.

Está bien establecido que existe discordancia entre el LDLc y el no-HDLc para un mismo valor de ApoB.²⁸ Un análisis *post hoc* de los datos del estudio *InPractice*, que incluyó pacientes con enfermedad cardiovascular tratados con diferentes esquemas hipolipemiantes, mostró que la concordancia entre ApoB y no-HDLc varió entre el 60.6% y el 62.4%. Además, el análisis kappa confirmó una concordancia moderada entre los niveles de LDLc y ApoB en todos los grupos de tratamiento, con valores que variaron entre 0.54 y 0.59.²⁹

Los datos del Reino Unido indican que, a pesar de las altas correlaciones entre ApoB y no-HDLc (≥ 0.95) a nivel poblacional –y una correlación ligeramente menor entre ApoB y LDLc–, existe una amplia variabilidad en la concentración de ApoB para un valor dado de no-HDLc o LDLc.³⁰ Asimismo, utilizando los percentiles poblacionales de LDLc, no-HDLc y ApoB de adultos no tratados de la *National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2016* del CDC, para un valor de no-HDLc de 100 mg/dl (aproximadamente en el percentil 10-20 de la población), el rango de valores de ApoB fue de 52 a 78 mg/dl (aproximadamente del percentil 5 al 30).³⁰ De forma similar, para un valor de no-HDLc de 160 mg/dl (percentil 70-80), los valores de ApoB se situaron entre 88 y 112 mg/dl (percentil 40-80). Se obtuvieron resultados similares al comparar LDLc con ApoB.

La concordancia/discordancia puede definirse de múltiples maneras: discordancia por puntos de corte, discordancia por percentiles o discordancia por residuales.³¹ Independientemente del método, la concordancia y la discordancia representan diferentes proporciones entre los parámetros comparados. La discordancia por puntos de corte parece ser el método más intuitivo y clínicamente aplicable; los resultados de estos análisis sugieren que los niveles elevados de LDLc, no-HDLc o ApoB en personas no tratadas

con hipolipemiantes conllevan mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. En cambio, en personas que sí reciben tratamiento, los niveles elevados de no-HDLc y ApoB parecen indicar mejor el riesgo residual.

6- ¿Cómo se comparan la ApoB, el no-HDLc y el LDLc como marcadores de riesgo cardiovascular?

Aunque existe una alta correlación entre los niveles de ApoB, LDLc y no-HDLc, diversas situaciones clínicas pueden generar discordancias entre estos valores y su capacidad predictiva del riesgo cardiovascular.^{30,31} En este contexto, es importante tener en cuenta lo siguiente: 1) mientras que la ApoB refleja el número de partículas aterogénicas, la medición de LDLc y no-HDLc cuantifica la masa de colesterol; 2) especialmente en la comparación con el LDLc, que es el principal objetivo terapéutico para reducir el riesgo cardiovascular, su determinación en muchos casos surge de la estimación mediante fórmulas, las que, como es sabido, son imprecisas. Desde una perspectiva fisiopatológica, podría plantearse que si cada partícula que contiene ApoB transportara una cantidad constante de colesterol, los distintos marcadores lipídicos (ApoB, LDLc y no-HDLc) tendrían un valor predictivo similar.^{32,33} Sin embargo, la información actual sugiere que existe una variabilidad considerable en el contenido de colesterol por partícula de ApoB. Esta variabilidad está determinada, principalmente, por los procesos de intercambio de lípidos entre las lipoproteínas, que dependen de múltiples factores, por ejemplo, la concentración de triglicéridos.^{34,35} Como resultado, las condiciones como la hipertrigliceridemia, la obesidad y la resistencia a la insulina pueden generar discrepancias entre estas mediciones, lo que se traduce en el aumento en el número de partículas de LDL (mayor concentración de ApoB), pero con un contenido reducido de colesterol (menor concentración de LDLc).³⁵

Diversos estudios han analizado la capacidad predictiva diferencial de estos tres marcadores. Considerando diferentes cohortes y puntos de análisis, la evidencia respalda que la concentración de ApoB está más estrechamente asociada con el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica que el LDLc y el no-HDLc.^{32, 36-38} Sin embargo, los pacientes tratados con estatinas constituyen una

población particular, ya que estos agentes reducen preferentemente el LDLc, lo que genera divergencias en relación con los niveles de ApoB y no-HDLc.

Los resultados del *Copenhagen General Population Study*, que incluyó a sujetos tratados con estatinas, refuerzan esta conclusión.³⁹ En casos de discordancia entre los valores de ApoB y LDLc, el riesgo cardiovascular se mostró más uniformemente relacionado con los niveles de ApoB. Específicamente, los participantes con niveles de ApoB por encima de la mediana y LDLc por debajo de la mediana presentaron mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. En contraste, aquellos con ApoB por debajo de la mediana y LDLc por encima de la mediana demostraron menor riesgo de mortalidad. Se observaron resultados similares al analizar la discordancia entre ApoB y no-HDLc. Según el último consenso de expertos de la *National Lipid Association* (NLA), cuando existe discordancia entre ApoB y LDLc, entre ApoB y no-HDLc o entre LDLc y no-HDLc, la ApoB se considera el predictor más fiable del riesgo cardiovascular.⁴⁰

7- ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la ApoB en la práctica clínica habitual?

La ApoB es un biomarcador excelente para optimizar la estratificación del riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes con niveles “normales” de LDLc pero alto riesgo cardiovascular.^{40,41} Esta medición es particularmente útil, ya que permite evaluar de manera más precisa el riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. La ApoB es equivalente a cuantificar el número de lipoproteínas aterogénicas, ya que cada partícula contiene una única molécula de ApoB, lo que contribuye a una determinación más exacta del riesgo aterogénico.^{42,43}

Dado que cada partícula de LDL contiene una cantidad específica de ApoB, en situaciones donde los valores de LDLc son similares, pero las concentraciones de ApoB varían, el tamaño y la densidad de las partículas de LDL pueden ser diferentes. Esto tiene consecuencias directas sobre la aterogenicidad de las partículas, lo que hace que la medición de ApoB sea especialmente útil cuando el LDLc es bajo o está “controlado”, condiciones en las que el riesgo puede estar subestimado. Además, en pacientes con múltiples factores de riesgo,

como hipertrigliceridemia, diabetes, obesidad abdominal, resistencia a la insulina o síndrome metabólico, es común encontrar partículas de LDL pequeñas y densas, que están asociadas con mayor riesgo de aterosclerosis prematura o acelerada.⁴⁴ Por ello, en estos pacientes, la medición de ApoB proporciona información adicional y valiosa para la estratificación del riesgo cardiovascular. Asimismo, la medición de ApoB resulta útil para diferenciar entre la hipertrigliceridemia familiar y la hiperlipidemia familiar combinada, dado que, en la primera, el valor de ApoB es normal, mientras que, en la segunda, está elevado.^{45,46} En resumen, la ApoB es un indicador específico y útil, que actúa como una herramienta complementaria a la medición del LDLc. Su determinación permite una evaluación personalizada del riesgo cardiovascular asociada con los lípidos y facilita el establecimiento de objetivos terapéuticos más precisos, lo que optimiza las estrategias para reducir la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Situaciones en las que la medición de ApoB es especialmente útil:

a) Para optimizar la estratificación del riesgo cardiovascular, particularmente en pacientes de alto o muy alto riesgo que presentan valores “normales” o “controlados” de LDLc, según las metas terapéuticas establecidas. En estos casos, la presencia de ApoB elevada sugiere mayor riesgo residual aterogénico y puede justificar la intensificación de las medidas terapéuticas.

b) Para mejorar la estratificación del riesgo en pacientes con hipertrigliceridemia, diabetes, obesidad, resistencia a la insulina o síndrome metabólico, donde la estimación del LDLc por fórmula no es recomendada, a la vez que el valor de LDLc medido puede enmascarar la presencia de partículas pequeñas y densas.

8- ¿Cuál es el impacto de los principales fármacos hipolipemiantes sobre los niveles de ApoB?

Diversas terapias hipolipemiantes han demostrado ser eficaces en la reducción de la ApoB, lo que contribuye a la disminución del riesgo cardiovascular.

Las estatinas inhiben la HMG-CoA reductasa, lo que reduce la síntesis de colesterol y aumenta la expresión de los receptores LDL. Las estatinas de alta intensidad pueden reducir los niveles de ApoB entre un 30% y 50%.⁴⁷

El ezetimibe inhibe la absorción intestinal de colesterol a través del transportador NPC1L1. Cuando se asocia con estatinas, proporciona una reducción adicional de aproximadamente un 20% en los niveles de ApoB.⁴⁸

Los inhibidores de PCSK9 (alirocumab y evolocumab) aumentan el reciclaje de los receptores LDL y facilitan la depuración de partículas que contienen ApoB. Estas terapias logran reducciones

de ApoB entre el 45% y 55%.^{19,20} De manera similar, el inclisiran, un ARN interferente pequeño (siRNA), inhibe la síntesis hepática de PCSK9. Se administra dos veces al año y produce reducciones sostenidas de ApoB, de aproximadamente un 43%.⁴⁹

El ácido bempedoico inhibe la ATP-citrato liasa, una enzima que actúa antes de la HMG-CoA reductasa. Ya sea solo o en combinación con ezetimibe, reduce los niveles de ApoB entre un 14% y 19%.⁵⁰

El evinacumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe a la angiopoyetina-like protein 3 (ANGPTL3), promoviendo la lipólisis y la depuración de lipoproteínas que contienen ApoB. En pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo),

Tabla 1. Impacto de los principales fármacos hipolipemiantes sobre los niveles de apolipoproteína B.

Fármaco	Reducción porcentual	Mecanismo de acción
Estatinas de alta intensidad	↓ 30-50%	Inhiben la HMG-CoA reductasa, lo que reduce la síntesis hepática de ApoB al disminuir la producción de VLDLc. Además, la disminución del colesterol hepático estimula un aumento en la captación hepática de partículas LDL (que contienen ApoB) desde la circulación. La reducción de ApoB es proporcional a la potencia de la estatina utilizada.
Ezetimibe	↓ 20%	Inhibe la absorción intestinal de colesterol (inhibe la proteína NPC1L1) y, cuando se asocia con estatinas, ejerce un efecto sinérgico en la reducción de la producción de partículas que contienen ApoB.
Inhibidores de PCSK9 (evolocumab, alirocumab)	↓ 45-55%	Anticuerpos monoclonales que inhiben la PCSK9 en el espacio extracelular. Aumentan el reciclaje de los receptores de LDL y facilitan la depuración de partículas que contienen ApoB.
Ácido bempedoico	↓ 14-19%	Inhibe la enzima ATP-citrato liasa, que participa en una etapa temprana de la vía de producción de colesterol en el hígado, justo antes de la acción de la HMG-CoA reductasa (diana de las estatinas). Reduce la síntesis hepática de apoB al disminuir la producción de VLDLc. Además, la disminución del colesterol hepático estimula un aumento en la captación hepática de partículas LDL (que contienen apoB) desde la circulación.
Inclisiran	↓ 43%	ARN de interferencia pequeño. Inhibe la síntesis hepática de PCSK9. Aumenta el reciclaje de los receptores de LDL y facilita la depuración de partículas que contienen apoB.
Evinacumab	↓ 40.8%	Inhibe la ANGPTL3, un inhibidor de la LPL y la LE. Promueve la lipólisis y la depuración de lipoproteínas que contienen ApoB.
Evinacumab	↓ 29-56%	Inhibe la MTP, impidiendo el ensamblaje de lipoproteínas que contienen ApoB.
Obicetrapib	↓ 26.5%	Inhibidor oral, selectivo y de nueva generación de la CETP. Al interferir en el intercambio de ésteres de colesterol desde las HDL hacia las LDL y las VLDL, a cambio de triglicéridos, modula la composición y el metabolismo de estas lipoproteínas, disminuyendo indirectamente los niveles de ApoB.

ANGPTL3, angiopoyetina-like 3; ApoB, apolipoproteína B; CETP, proteína transportadora de ésteres de colesterol; HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; LE, lipasa endotelial; LPL, lipoproteinlipasa; MTP, proteína microsomal transportadora de triglicéridos; NPC1L1, Niemann-Pick C1-Like 1.

se ha observado una reducción promedio del 40.8% en los niveles de ApoB.⁵¹ Además, la lomitapida, un inhibidor de la MTP, impide el ensamblaje de lipoproteínas que contienen ApoB, lo que logra reducciones del 29% a 56%.⁵²

Finalmente, lo que logra el obicetrapib, un inhibidor selectivo de la CETP de nueva generación para administración oral, conocido por su efecto significativo sobre las lipoproteínas aterogénicas más allá de incrementar los niveles de HDLc, ha demostrado reducir los niveles de ApoB en un 26.5% en comparación con placebo.⁵³

Un resumen del impacto de los distintos fármacos sobre los niveles de ApoB se presenta en la Tabla 1.

9- ¿Cuáles son las metas actuales en relación con la ApoB?

Una de las primeras recomendaciones a favor del uso de la ApoB en los EE. UU. es de 2009 y provino de la *American Association for Clinical Chemistry* (AACC), institución que respaldó la medición de ApoB como herramienta útil para la evaluación y el seguimiento de pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular.⁵⁴

Las guías canadienses y europeas recomiendan la medición de ApoB en determinadas poblaciones desde hace varios años. La guía de la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) para el diagnóstico y tratamiento de la dislipidemia de 2012 reconoce el uso de la medición de ApoB en personas con niveles elevados de triglicéridos, definidos como > 1.5 mmol/l (131 mg/dl).⁵⁵ Asimismo, desde 2016, la *European Society of Cardiology* (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS) recomiendan considerar la medición de ApoB, cuando esté disponible, en pacientes con hipertrigliceridemia.⁵⁶

La guía multisociedad de 2018 de la *American Heart Association* (AHA) y el *American College of Cardiology* (ACC), elaborada en colaboración con diversas organizaciones médicas líderes, estableció que las personas con niveles de triglicéridos ≥ 200 mg/dl tienen una “indicación relativa” para la medición de ApoB.⁵⁷ Además, la guía señala que un nivel de ApoB > 130 mg/dl debe considerarse un “factor potenciador de riesgo” a la hora de evaluar

la necesidad de iniciar terapia hipolipemiente. Sin embargo, no se recomienda la realización de pruebas universales para ApoB en la población general.

En 2019, la ESC y la EAS recomendaron la medición de ApoB como una alternativa a la medición del LDLc –e incluso, posiblemente, con preferencia frente al o-HDLc– y como marcador principal para la detección, el diagnóstico y el tratamiento en personas con triglicéridos elevados, diabetes, obesidad, síndrome metabólico o niveles muy bajos de LDLc.⁵⁸

La misma guía señaló que los niveles de LDLc pueden subestimar el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica al no reflejar con precisión la concentración total de colesterol transportado por las LDL ni la cantidad total de lipoproteínas que contienen ApoB. Por su parte, el documento definió como objetivos lipídicos secundarios para ApoB < 65 mg/dl, < 80 mg/dl y < 100 mg/dl en pacientes de riesgo muy alto, alto y moderadamente alto, respectivamente. Estos se corresponden con objetivos del LDLc de < 55 mg/dl, < 70 mg/dl y < 100 mg/dl, en ese orden.

La guía de 2020 de la *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE) y el *American College of Endocrinology* (ACE) destacó que la medición de ApoB puede ofrecer una evaluación más precisa de la aterogenicidad.⁵⁹ La guía también reconoció el valor de ApoB en la evaluación de la eficacia del tratamiento hipolipemiente, ya que los niveles de ApoB pueden permanecer por encima del objetivo incluso después de alcanzar los valores objetivo de LDLc.

En su guía más reciente, de 2021, la CCS recomendó el uso de ApoB o no-HDLc, en lugar de LDLc, como medición lipídica preferida para el cribado de pacientes con triglicéridos > 1.5 mmol/l (133 mg/dl).⁶⁰ La CCS también sugirió un umbral de ApoB ≥ 70 mg/dl como criterio para intensificar el tratamiento hipolipemiente en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida. La declaración científica reciente de la NLA respaldó la medición de ApoB como una estrategia razonable, no solo para la evaluación lipídica inicial, sino también en pacientes que

reciben tratamiento hipolipemiante.⁴⁰ Según este documento, los umbrales para iniciar o intensificar la farmacoterapia para los niveles de ApoB no están tan bien establecidos como para los niveles de LDLc y no-HDLc. Sin embargo, sobre la base de estudios poblacionales y de ensayos controlados y aleatorizados de individuos tratados con hipolipemiantes, se sugiere que los umbrales de ApoB para pacientes con riesgo cardiovascular muy alto, alto o intermedio sean de 60, 70 y 90 mg/dl, respectivamente, para corresponderse con los umbrales de tratamiento actuales para LDLc y no-HDLc.

Un estudio realizado en la Argentina demostró que, en una población sana, el percentil 20 de ApoB fue de 72 mg/dl.⁶¹ Es relevante señalar que este valor está entre las metas de ApoB recomendadas por las guías ESC/EAS y NLA para personas con alto riesgo cardiovascular. Más aún, el percentil 10 fue menor de 60 mg/dl, nivel coincidente con los objetivos lipídicos dados por las mismas recomendaciones para la población de muy alto riesgo. En contraste, un valor de ApoB superior a 117 mg/dl se observó en el 20% de los individuos con mayor concentración de partículas aterogénicas, lo que podría marcar un umbral de mayor riesgo vascular, incluso en personas aparentemente sanas.⁶¹

10- ¿Qué debemos conocer sobre la hipobetalipoproteinemia?

La hipobetalipoproteinemia familiar (FHBL [*familial hypobetalipoproteinemia*]) se caracteriza por una concentración plasmática reducida de LDLc, por debajo del quinto percentil para sexo y edad.⁶² Más frecuentemente, la forma monogénica en adultos resulta de variantes heterocigotas de pérdida de función de la ApoB, y, con menor frecuencia, de la PCSK9, llevando a un trastorno autosómico dominante. Las mutaciones en el gen de la ApoB hacen que se produzcan proteínas ApoB truncadas (tanto de ApoB100 como de ApoB48), que afectan la capacidad hepática para exportar lipoproteínas. Esto provoca una acumulación de triglicéridos en los hepatocitos, aumentando el riesgo de presentar enfermedades hepáticas.⁶³ La mutación en ApoB48 afecta la absorción de lípidos desde el intestino, lo que conlleva a malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles y se asocia con complicaciones gastrointestinales,

neuromusculares, oftalmológicas y hematológicas. La forma homocigota o heterocigota compuesta (HoFHBL1) es rara y puede causar complicaciones graves y manifestaciones fenotípicas similares a la abetalipoproteinemia (ABL), un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en la MTP. La forma heterocigota (HeFHBL1) es relativamente común y, por lo general, asintomática, excepto por hipolipidemia moderada y una tendencia a la esteatosis hepática.⁶²

En un estudio reciente sobre FHBL se identificaron más de 140 variantes del gen *APOB*.⁶² La frecuencia de ApoB truncada en la población general es de 1:3000 (HeFHBL1), mientras que la forma homocigota o heterocigota compuesta (HoFHBL1) tiene una incidencia estimada de menos de 1:1 000 000. La FHBL también puede ser causada por mutaciones en el gen de la *ANGPTL3*; en este último caso, se denomina FHBL2.

La HeFHBL1 suele ser asintomática, excepto por niveles bajos de LDLc y de ApoB, que alcanzan aproximadamente un tercio de los niveles normales. Los pacientes pueden presentar disfunción hepática moderada, y el 5% a 10% tiene esteatosis hepática grave, con probables complicaciones como cirrosis y cáncer hepático. Algunos casos raros presentan complicaciones neurológicas, posiblemente debido a deficiencia de vitaminas E y A. Por el contrario, los pacientes con HoFHBL1 tienen formas clínicas graves y presentan características fenotípicas similares a la ABL; entre ellas, los trastornos neuromusculares (por déficit de vitamina E), oftalmológicos (por déficit de vitamina A), gastrointestinales (esteatorrea, déficit de crecimiento por síndrome de malabsorción, esteatosis hepática que rara vez progresa a cirrosis y hepatocarcinoma) y las anomalías en el metabolismo óseo (por déficit de vitamina D) y hematológicas (acantocitosis en el 50% de la población eritrocitaria). Los casos graves se diagnostican en la infancia temprana, mientras que los casos moderados suelen diagnosticarse en adultos durante chequeos médicos generales debido a la hipolipidemia.⁶²

El diagnóstico de FHBL1 se basa en la identificación de mutaciones genéticas, niveles extremadamente bajos de LDLc y ApoB (menores de 15 mg/dl) y la presencia de síntomas clínicos. Se deben considerar diagnósticos diferenciales

como la hipobetalipoproteinemia secundaria a enfermedades crónicas o terminales, como cáncer, enfermedad hepática, hipertiroidismo, malabsorción de grasas por pancreatitis crónica y malnutrición.⁶²

Recientemente, se han descrito formas poligénicas de hipobetalipoproteinemia asociadas con menor riesgo de lesiones hepáticas y esteatosis en comparación con las formas monogénicas, que se diagnostican mediante un puntaje de riesgo poligénico y son más prevalentes en la población general que las mutaciones monogénicas previamente descritas.⁶⁴

No existe un tratamiento específico contra la FHBL. Este se enfoca en la suplementación con altas dosis de vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales, con el fin de prevenir o retrasar las complicaciones. Además, es importante garantizar una ingesta calórica adecuada y restringir la ingesta de grasas para evitar retrasos en el crecimiento.

Finalmente, estos síndromes de colesterol bajo se han asociado con menor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, lo que ha abierto la puerta a nuevas estrategias terapéuticas. Un ejemplo de ello es el mipomersen, un oligonucleótido antisentido que inhibe la producción de ApoB100 y que se utiliza en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. Otro fármaco relevante es la lomitapida, que inhibe la producción de MTP y se emplea tanto en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota como en la quilomicronemia familiar (FCS).⁶⁵

CONCLUSIÓN

La ApoB se ha consolidado como un marcador lipídico clave en el tratamiento del paciente dislipidémico, aportando información diagnóstica y pronóstica de gran valor clínico. Al reflejar de manera directa la cantidad de partículas aterogénicas circulantes, su cuantificación permite estimar con mayor precisión el potencial aterogénico total. Esto se observa en la excelente correlación entre ApoB y LDLc, aunque con una concordancia moderada entre ambos parámetros. La información epidemiológica, genética y proveniente de estudios clínicos respaldan su valor pronóstico en la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Asimismo, se cuenta con herramientas farmacológicas eficaces para

reducir sus niveles. La incorporación de rutina de ApoB en la evaluación del riesgo cardiovascular podría optimizar la estratificación y el enfoque terapéutico, especialmente en escenarios en los que las concentraciones de LDLc pueden subestimar el riesgo residual. En este contexto, el reconocimiento y la utilización de ApoB como objetivo terapéutico emergente podrían contribuir a disminuir de manera más eficaz la carga global de enfermedad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morze J, Melloni GEM, Wittenbecher C, Ala-Korpela M, Rynkiewicz A, et al. ApoB-Containing Lipoproteins: Count, Type, Size, and Risk of Coronary Artery Disease. *Eur Heart J* 28:ehaf207, 2025.
2. Mehta A, Shapiro MD. Apolipoproteins in Vascular Biology and Atherosclerotic Disease. *Nat Rev Cardio* 19:168-179, 2022.
3. Dance GSC, Sowden MP, Cartegni L, Cooper E, Krainer AR, Smith HC. Two Proteins Essential for Apolipoprotein B mRNA Editing Are Expressed from a Single Gene through Alternative Splicing. *J Biol Chem* 277:12703-12709, 2002.
4. Devaraj S, Semaan JR, Jialal I. Bioquímica, Apolipoproteína B. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/translate/google/books/NBK538139/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=sge
5. Haas ME, Attie AD, Biddinger SB. The regulation of ApoB metabolism by insulin. *Trends Endocrinol Metab* 24:391-397, 2013.
6. Taghibiglou C, Carpentier A, Van Iderstine SC, Chen B, Rudy D, Aiton A, et al. Mechanisms of Hepatic Very Low Density Lipoprotein Overproduction in Insulin Resistance. Evidence for Enhanced Lipoprotein Assembly, Reduced Intracellular ApoB Degradation, and Increased Microsomal Triglyceride Transfer Protein in a Fructose-Fed Hamster Model. *J Biol Chem* 275:8416-8425, 2000.
7. Contois JH, Langlois MR, Cobbaert C, Sniderman AD. Standardization of Apolipoprotein B, LDL-Cholesterol, and Non-HDL-Cholesterol. *J Am Heart Assoc* 12:e030405, 2023.

8. Warnick GR, Kimberly MM, Waymack PP, Leary ET, Myers GL. Standardization of Measurements for Cholesterol, Triglycerides, and Major Lipoproteins. *Lab Med* 39:48-90, 2008.
9. Garcia E, Bennett DW, Connelly MA, Jeyarajah EJ, Warf FC, Shalurova I, et al. The Extended Lipid Panel Assay: a Clinically Deployed High-throughput Nuclear Magnetic Resonance Method for the Simultaneous Measurement of Lipids and Apolipoprotein B. *Lipids Health Dis* 19:247, 2020.
10. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying Atherogenic Lipoproteins for Lipid-lowering Strategies: Consensus-based Recommendations From EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med* 58:496-517, 2020.
11. Johannesen CDL, Langsted A, Nordestgaard BG, Mortensen M. Excess Apolipoprotein B and Cardiovascular Risk in Women and Men. *J Am Coll Cardiol* 83:2262-2273, 2024.
12. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Moreo HM, McQueen MJ, de Graaf J, et al. A Meta-Analysis of Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Apolipoprotein B as Markers of Cardiovascular Risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4:337-345, 2011.
13. Richardson TG, Sanderson E, Palmer TM, Ala-Korpela M, Ference BA, Davey Smith G, et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: A multivariable Mendelian randomisation analysis. *PLoS Med* 17:e1003062, 2020.
14. Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nicholls SJ, Ray KK, et al. Association of Genetic Variants Related to CETP Inhibitors and Statins with Lipoprotein Levels and Cardiovascular Risk. *JAMA* 318:947-956, 2017.
15. Gotto AM, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, et al. Relation Between Baseline and On-Treatment Lipid Parameters and First Acute Major Coronary Events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 101:477-484, 2000.
16. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, et al. Lipoprotein Changes and Reduction in The Incidence of Major Coronary Heart Disease Events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 97:1453-1460, 1998.
17. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Patrick R, Lawler PR, et al. Relations of Change in Plasma Levels of LDL-C, Non-HDL-C and ApoB With Risk Reduction From Statin Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Heart Assoc* 3:e000759, 2014.
18. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA., Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy After Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 372:2387-2397, 2015.
19. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 376:1713-1722, 2017.
20. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab After Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 379:2097-2107, 2018.
21. Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, Wiviott SD, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med* 377:1217-1227, 2017.
22. Bhatt D, Steg P, Miller M, Brinton EA, Jacobson T, Ketchum SB, et al. Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 380:11-22, 2019.
23. Nicholls SJ, Lincoff M, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 324:2268-2280, 2020.

24. Khan SU, Khan MU, Valavoor S, Khan MS, Okunrintemi V, Mamas MA, et al. Lipid-Lowering Therapies and Clinical Outcomes. *Eur J Prev Cardiol* 27:1255-1268, 2020.
25. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Lüscher TF, Catapano AL, Ray KK, et al. Reduction of LDL and Cardiovascular Outcomes. *Eur Heart J* 39:2540-2545, 2018.
26. Liu J, Tang W, Chen G, Lu Y, Feng C, Tu XM. Correlation and Agreement: Overview and Clarification of Competing Concepts and Measures. *Shanghai Arch Psychiatry* 28:115-120, 2016.
27. Pencina KM, Pencina MJ, Lawler PR, Engert JC, Dufresne L, Ridker PM, et al. Interplay of Atherogenic Particle Number and Particle Size and the Risk of Coronary Heart Disease. *Clin Chem* 69:48-55, 2023
28. Cantey EP, Wilkins JT. Discordance between Lipoprotein Particle Number and Cholesterol Content: an Update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 25:130-136, 2018.
29. Idris I, Tate H, Ahmad A, McCormack T. Concordance Between Plasma Apolipoprotein B Levels and Cholesterol Indices Among Patients Receiving Statins and Nonstatin Treatment: Post-Hoc Analyses From the U.K. InPractice Study. *J Clin Lipidol* 5:316-323, 2011.
30. Sniderman AD, Dufresne L, Pencina KM, Bilgic S, Thanassoulis G, Pencina MJ. Discordance Among ApoB, Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Triglycerides: Implications for Cardiovascular Prevention. *Eur Heart J* 45:2410-2418, 2024.
31. Johannesen CDL, Mortensen MB, Børge Nordestgaard BG, Langsted A. Discordance Analyses Comparing LDL Cholesterol, Non-HDL Cholesterol, and Apolipoprotein B for Cardiovascular Risk Estimation. *Atherosclerosis* 403:119139, 2025.
32. Wilkins JT, Li RC, Sniderman A, Chan C, DM Lloyd-Jones. Discordance Between Apolipoprotein B and LDL-Cholesterol in Young Adults Predicts Coronary Artery Calcification: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol* 67:193-201, 2016.
33. Glavinovic T, Thanassoulis G, de Graaf J, Couture P, Hegele RA, Sniderman AD. Physiological Bases for the Superiority of Apolipoprotein B Over Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as a Marker of Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc* 11:e025858, 2022.
34. Nurmohamed NS, Ditmarsch M, Kastelein JJP. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors: from High-Density Lipoprotein Cholesterol to low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering Agents? *Cardiovasc Res* 118:2919-2931, 2022.
35. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, et al. Role of Plasma Triglyceride in the Regulation of Plasma Low Density Lipoprotein (LDL) Subfractions: Relative Contribution of Small, Dense LDL to Coronary Heart Disease Risk. *Atherosclerosis* 106:241-253, 1994.
36. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance Analysis of Apolipoprotein B and Non-High Density Lipoprotein Cholesterol as Markers of Cardiovascular Risk in the INTERHEART Study. *Atherosclerosis* 225:444-449, 2012.
37. Cromwell WC, Otvos JD, Keyes MJ, Pencina MJ, Sullivan L, Vasan RS, et al. LDL Particle Number and Risk of Future Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study - Implications for LDL Management. *J Clin Lipidol* 1:583-592, 2007.
38. Pencina MJ, D'Agostino RB, Zdrojewski T, Williams K, Thanassoulis G, Furberg CD, et al. Apolipoprotein B Improves Risk Assessment of Future Coronary Heart Disease in the Framingham Heart Study Beyond LDL-C and Non-HDL-C. *Eur J Prev Cardiol* 22:1321-1327, 2015.
39. Johannesen CDL, Langsted A, Mortensen MB, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients in the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 42:474-482, 2021.
40. Soffer D, Marston NA, Maki K, Jacobson T, Bittner V, Peña JM, et al. Role of Apolipoprotein B in the Clinical Management of Cardiovascular

- Risk in Adults: An Expert Clinical Consensus From the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 18:e647-e663, 2024.
41. Ahmad M, Sniderman AD, Hegele RA. Apolipoprotein B in Cardiovascular Risk Assessment. *CMAJ* 195:E1124, 2023.
 42. Iavinovic T, Thanassoulis G, de Graaf J. Physiological Bases for the Superiority of Apolipoprotein B Over Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-high-Density Lipoprotein Cholesterol as a Marker of Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc* 11:e025858, 2022.
 43. Cole J, Otvos DJ, Remaley TA. A Translational Tool to Facilitate Use of Apolipoprotein B for Clinical Decision-Making. *Clin Chem* 69:41-47, 2023.
 44. Alpert J, Stone NJ. The Importance of Apo B and Lipoprotein Little a [Lp(a)]. *Am J Med* 137:1149-1150, 2024.
 45. Díaz JA, Castro-Cabezas M, Liemc A. Utilidad de la Medición de la Apolipoproteína B en la Práctica Clínica. *Clin Invest Arterioscl* 17:142-146. 2005.
 46. Pedro-Botet J, Climent E, Gabarró N, Millán J. Hiperlipemia Familiar Combinada/Hiperlipemia Mixta Poligénica. *Clin Invest Arterioscler* 33:43-49, 2021.
 47. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N. Efficacy and Safety of Cholesterol-Lowering Treatment: Prospective Meta-Analysis of Data from 90,056 Participants in 14 Randomised Trials of Statins *Lancet* 366:1267-1278, 2005.
 48. Tremblay AJ, Lamarche B, Hogue JC, Couture P. Effects of Ezetimibe and Simvastatin on Apolipoprotein B Metabolism in Males with Mixed Hyperlipidemia. *J Lipid Res* 50:1463-1471, 2009.
 49. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 382:1507-1519, 2020.
 50. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322:1780-1788, 2019.
 51. Koseki M, Stroes E, Ali S, Banerjee P, Chan KC, Khilla N, et al. The Long-Term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *JACC Adv* 2:100648, 2023.
 52. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and Safety of a Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: a Single-arm, Open-label, Phase 3 Study. *N Engl J Med* 368:1277-1287. 2013.
 53. Masson W, Barbagelata L, Lobo M, Nogueira JP, Handelsman Y. Lipid-lowering Efficacy of obicetrapib: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Lipidol* 19:412-421, 2025.
 54. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, Csako G, Devaraj S, Hoefner DM, et al. Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease Risk: Position Statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem* 53:407-419, 2009.
 55. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GBJ, McPherson R, et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol* 29:151-167, 2013.
 56. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 37:2999-3058, 2016.
 57. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 139:e1082-e1143, 2019.

58. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 41:111-188, 2019.
59. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm: 2020 Executive Summary. *Endocr Pract* 26:1196-1224, 2020.
60. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol* 37:1129-1150, 2021.
61. Siniawski D, Masson W, Bluro I, Sorroche P, Scordo W, Krauss J, et al. Niveles Plasmáticos de Apolipoproteínas en una Población Saludable de la Argentina: Implicaciones en Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 78:123-128, 2010.
62. Wakabayashi T, Takahashi M, Okazaki H, Okazaki S, Yokote K, Tada H, et al. Current Diagnosis and Management of Familial Hypobetalipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb* 31:1005-1023, 2024.
63. Buryaska S, Ahn JC, Allen AM, Simha V, Simonetto DA. Familial Hypobetalipoproteinemia: An Underrecognized Cause of Lean NASH. *Hepatology* 74:2897-2898, 2021.
64. Rimbert A, Vanhoye X, Coulibaly D, Marrec M, Pichelin M, Charrière S, et al. Phenotypic Differences Between Polygenic and Monogenic Hypobetalipoproteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 41: e63–e71, 2021.
65. Handhale A, Viljoen A, Ramachandran R, Wierzbicki AS. Low Cholesterol Syndrome and Drug Development. *Curr Opin Cardiol* 35:423-427, 2020.

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.