

Revista Argentina de
LÍPIDOS

Volumen 7 - Número 3 | AÑO 2023

Medir o estimar el LDLc, ¿cómo, cuándo y por qué? Un debate actual

Dr. Nahuel Fernández Machulsky, Dra. Gabriela Berg

Fuerza prensil y espesor del tejido adiposo epicárdico y su relación con el riesgo de diabetes mellitus según la escala de FINDRISC validada para Latinoamérica

Dr. Carlos Alberto Maiorana-Rivero, Dra. Maricela Ramírez-Salazar, Dr. Tomas Vicente-Vera, Dr. Pablo Corral, Dr. Daniel Martínez-Bello, Dr. Patricio López-Jaramillo

Ácido bempedoico, ¿qué debemos conocer?

Dr. Walter Masson

Hipertrigliceridemias graves en pediatría: una alerta para aplicar el diagnóstico en cascada invertida

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

Contribución de las lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen intestinal al riesgo residual en pacientes con diabetes tipo 2 en terapia con estatinas

Dr. Juan Patricio Nogueira

Estudio REPRIEVE

Dr. Ricardo Horacio Rey

3

Volumen 7
Año 2023

Revista de la Sociedad Argentina de
LÍPIDOS

COMITÉ EDITORIAL

Directores

Nogueira, Juan Patricio
Masson, Walter

Directores asociados

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

Comité editorial

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

Editores internacionales

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

Revista Argentina de Lípidos

Vol. 7 N° 3, Año 2023

Propietario Editor Responsable

Sociedad Argentina de Lípidos

Directores

Nogueira, Juan Patricio
Masson, Walter

Domicilio legal

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

ISSN

2545-837X

Edición: noviembre 2023

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.

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

Índice

COMENTARIO DEL EDITOR	59	Dr. Juan Patricio Nogueira
REVISIÓN	61	Medir o estimar el LDLc, ¿cómo, cuándo y por qué? Un debate actual <i>Dr. Nahuel Fernández Machulsky, Dra. Gabriela Berg</i>
ARTÍCULO ESPECIAL	72	Fuerza prensil y espesor del tejido adiposo epicárdico y su relación con el riesgo de diabetes mellitus según la escala de FINDRISC validada para Latinoamérica <i>Dr. Carlos Alberto Maiorana-Rivero, Dra. Maricela Ramírez-Salazar, Dr. Tomas Vicente-Vera, Dr. Pablo Corral, Dr. Daniel Martínez-Bello, Dr. Patricio López-Jaramillo</i>
ENTREVISTA CON EXPERTOS	82	Ácido bempedoico, ¿qué debemos conocer? <i>Dr. Walter Masson</i>
CASO CLÍNICO	85	Hipertrigliceridemias graves en pediatría: una alerta para aplicar el diagnóstico en cascada invertida <i>Dra. Silvina Cuartas, Dra. María E. Pérez Torre, Dra. Virginia Bañares</i>
ACTUALIZACIÓN	89	Contribución de las lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen intestinal al riesgo residual en pacientes con diabetes tipo 2 en terapia con estatinas <i>Dr. Juan Patricio Nogueira</i>
	91	Estudio REPRIEVE <i>Dr. Ricardo Horacio Rey</i>
CARTAS AL EDITOR	93	

Estimados Lectores

La tercera edición del séptimo volumen de la *Revista Argentina de Lípidos* incluye una variada cantidad de artículos. En esta ocasión, el cuerpo central de esta edición lo ocupa una excelente revisión: Medir o estimar el LDLc, ¿cómo, cuándo y por qué? Un debate actual que analiza las nuevas fórmulas que podrían reemplazar a la fórmula de Friedewald, entre las cuales las más destacadas son las ecuaciones de Martin-Hopkins y de Sampson. Las ventajas de una sobre la otra dependen, entre otros factores, de cuál sea la metodología frente a la que se las contrasta. Sin embargo, existen dudas acerca de su uso en pacientes con niveles de triglicéridos mayores de 400 mg/dl, en los que se muestran sesgos importantes. Dentro de este contexto, se debe revalorizar la medición del LDLc mediante método directo, el informe de los niveles de colesterol no HDL y la medición de apoB.

Además, les acercamos un excelente artículo sobre la fuerza prensil, el tejido adiposo epicárdico (TAE) y su relación con el riesgo de diabetes mellitus, según la escala FINDRISC. En él se muestra claramente la asociación entre fuerza prensil, TAE y mayor puntaje de la escala FINDRISC para Latinoamérica.

Continuamos con la sección de entrevistas con expertos, en esta oportunidad con el Dr. Walter Masson, quien aborda el rol del ácido bempedoico en la enfermedad cardiovascular, que debemos conocer. Esta entrevista focaliza el lugar terapéutico de la dislipidemia, principalmente en pacientes intolerantes a estatinas.

También, presentamos un caso clínico de hipertrigliceridemias graves en pediatría, en el cual se discute la aplicación de diagnóstico en cascada.

Contamos con dos actualizaciones bibliográficas: la primera, acerca del impacto de la lipemia posprandial en diabéticos tipo 2 en tratamiento con estatinas, lo cual permite explicar parte del riesgo residual observado en estos pacientes, la segunda sobre la reducción de eventos que ha mostrado el uso de 4 mg/día de pitavastatina en pacientes con VIH frente a placebo.

Cerramos este volumen con dos cartas al editor, una sobre colesterol remanente y riesgo cardiovascular, y la segunda sobre el documento de posición de intolerancia a las estatinas.

Les deseo una buena lectura de esta edición de la RAL.

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

Medir o estimar el LDLc, ¿cómo, cuándo y por qué? Un debate actual

Measure and/or estimate LDLc, how, when and why? A current debate

Dr. Nahuel Fernández Machulsky^{1,2}, Dra. Gabriela Berg^{1,2,3}

¹Cátedra de Bioquímica Clínica I, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

²Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

³Facultad de Farmacia y Bioquímica, CONICET, UBA, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, cuyo principal motivo es la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Diferentes estudios han relacionado esta afección con los niveles séricos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Si bien existen distintas metodologías para medir la concentración de LDLc, históricamente se ha estimado mediante la fórmula de Friedewald, la cual presenta limitaciones de uso en pacientes con hipertrigliceridemia o valores de LDLc menores de 70 mg/dl. Dado el aumento en los niveles de triglicéridos séricos como consecuencia de la epidemia de obesidad a nivel global y de la aparición de nuevos tratamientos hipolipemiantes que pueden derivar en bajos niveles de LDLc, se precipitó el estudio de nuevas fórmulas que reemplacen a la de Friedewald, entre las cuales se destacan la ecuación de Martin-Hopkins y la de Sampson. Actualmente, estas ecuaciones están siendo evaluadas en distintos contextos y poblaciones, y hasta el momento muestran mejor respuesta que la fórmula de Friedewald, por lo que ya están proponiéndose para su reemplazo por distintas sociedades norteamericanas. Las ventajas de una sobre la otra dependen, entre otros factores, de cuál sea la metodología frente a la que se las contrasta. Sin embargo, existen dudas de su uso en pacientes con niveles de triglicéridos mayores de 400 mg/dl, en los que muestran sesgos importantes. En este contexto, se debe revalorizar la medición del LDLc mediante un método directo, el informe de los niveles de colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad y la medición de la apolipoproteína B.

PALABRAS CLAVE: LDLc, Friedewald, Martin-Hopkins, Sampson, metodología directa

Abstract

Cardiovascular disease is the main cause of morbidity and mortality worldwide, its main reason being atherosclerotic cardiovascular disease. Different studies have associated this pathology with serum levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDLc). Although there are different methodologies to measure LDLc concentration, historically it has been estimated using the Friedewald formula, which has limitations of use in patients with hypertriglyceridemia and/or LDLc less than 70 mg/dl. Given the increase in serum triglyceride levels because of the global obesity epidemic, in addition to the fact that new lipid-lowering treatments can lead to low levels of LDLc, the study of new formulas to replace Friedewald was precipitated, being the most notable being the Martin-Hopkins and Sampson equations. Currently these equations are evaluated in different contexts and populations, currently showing a better response than the Friedewald formula, and have already been proposed for replacement by different North American societies. The advantages of one over the other depend, among other factors, on the methodology against which they are contrasted. However, there are doubts about their use in patients with triglyceride levels greater than 400 mg/dl, where they show important biases. Within this context, the measurement of LDLc by direct method, the reporting of non-HDLc levels and the measurement of apolipoprotein B should be reevaluated.

KEYWORDS: LDLc, Friedewald, Martin-Hopkins, Sampson, direct methodology

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) continúa siendo la principal causa de morbimortalidad a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, causó aproximadamente el 32% de las defunciones registradas en el año 2019.¹ En Argentina, la ECV lideró el *ranking* total de las causas de muerte, con 28.5% en 2017,² cuya mayor parte es producida por la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA).

Numerosos estudios epidemiológicos y ensayos clínicos han establecido que los niveles séricos elevados de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), la hiperglucemia y la hipertensión arterial son los principales factores de riesgo metabólicos y hemodinámicos causantes de la ECVA, los cuales se correlacionan con la mortalidad por ECV.³⁻⁸ Los cambios en el estilo de vida, entre los que se incluye la cesación tabáquica, y el tratamiento farmacológico de estos tres factores de riesgo desempeñan un papel fundamental en la prevención de la morbimortalidad por ECV.^{4,9-14} Estos análisis han demostrado que las reducciones del riesgo relativo de eventos de ECVA son proporcionales al grado de reducción del LDLc,⁹ mientras que las reducciones del riesgo absoluto de eventos son proporcionales al nivel de LDLc alcanzado con el tratamiento con y sin estatinas.¹⁵ Por lo tanto, conocer la concentración de LDLc del paciente de manera correcta se vuelve esencial.

¿QUÉ ES LA LDL?

Es una partícula micelar de aproximadamente 19 a 22 nm de diámetro, con una densidad promedio de 1.019 a 1.063 g/ml. Los lípidos más hidrofóbicos, éster de colesterol y triglicéridos (TG), se encuentran en el núcleo de la partícula, mientras que los lípidos anfipáticos (colesterol libre, fosfatidilcolina, lisofosfatidilcolina y esfingomielina) se encuentran en la superficie, facilitando la solubilidad de la lipoproteína.

Su apolipoproteína principal, B-100 (apoB), contiene hélices alfa y láminas beta de naturaleza anfipática.¹⁶ Esta proteína ayuda a mantener la integridad estructural de la LDL, favorece su solubilidad en el plasma y sirve como ligando para su receptor.

Generalmente, los receptores hepáticos de LDL reconocen a la apoB y remueven las lipoproteínas del plasma, pero si por distintos factores la LDL se acumula, puede atravesar el endotelio y depositarse en el subendotelio arterial, desencadenando el proceso de aterosclerosis.¹⁷ Es por ello que, históricamente, desde el laboratorio clínico se ha medido el colesterol (tanto libre como esterificado) de esta partícula.

MÉTODOS PARA MEDIR EL LDLc

Beta cuantificación

Es la metodología de referencia (*gold standard*) para medir el LDLc. Su nombre se origina a partir de la ubicación de las partículas de LDL en la región beta tras la migración en una electroforesis en gel de agarosa. En la beta cuantificación se combina la ultracentrifugación del suero, con una precipitación con polianiones para separar a las lipoproteínas y, posteriormente, medir el colesterol de cada subfracción.^{18,19}

Gradiente de densidad de giro vertical

Otra metodología no automatizable es el gradiente de giro vertical (VAP, por su sigla en inglés), en la cual se establece un gradiente de densidad luego de ultracentrifugar la muestra de suero, para finalmente eluir cada capa del gradiente por separado y medir el colesterol presente en ellas.^{20,21}

Cromatografía líquida de alta resolución

Mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por su sigla en inglés) se pueden separar las lipoproteínas de tal manera que se las puede caracterizar no solo por su composición, sino que además permite conocer el tamaño de las partículas.^{22,23}

Las tres metodologías mencionadas son de muy difícil implementación en un laboratorio de bioquímica clínica debido al uso de equipo especializado, el costo y el tiempo requerido para la evaluación del LDLc de un paciente.

Precipitación selectiva

Una alternativa a los métodos mencionados anteriormente es la precipitación selectiva de

LDL. Mediante esta metodología, se precipita químicamente la LDL y luego de una centrifugación en el sobrenadante se puede medir el colesterol por un método enzimático-colorimétrico automatizado. De esta manera, conociendo la concentración de colesterol total (CT) de la muestra se puede obtener, mediante una diferencia, la concentración de LDLc. Si bien es más sencillo de implementar que las metodologías antes mencionadas y es comparable a la beta cuantificación, tiene dos pasos, uno de ellos no automatizable.^{24,25}

Método homogéneo directo

Los métodos directos de medida del LDLc utilizan, desde sus inicios en 1998, la muestra de suero sin preparación previa, y son totalmente automatizados, lo que disminuye la imprecisión y requiere pequeños volúmenes de muestra. El fundamento de este método es aislar LDL de las demás lipoproteínas, utilizando o bien anticuerpos policlonales anti-apoA y anti-apoE, capturando así a las demás lipoproteínas, o un detergente no iónico que solubiliza el colesterol de todas las lipoproteínas (lipoproteínas de alta densidad [HDL], lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL], lipoproteínas de densidad intermedia [IDL] y quilomicrones), excepto el LDLc, formando con este último una micela selectiva; en ambos casos, luego se mide el LDLc mediante una reacción enzimático-colorimétrica. A pesar de que estos métodos han evolucionado muy favorablemente con los años, han existido diversas objeciones a su utilización, lo que hizo que no se masificara en los laboratorios clínicos. Entre las objeciones se encuentra la falta de estandarización entre los laboratorios, dada la heterogeneidad que existe entre los distintos proveedores de reactivos; el sesgo en muestras con hipertrigliceridemia grave,^{26,27} y su costo frente a las fórmulas.

MÉTODOS PARA ESTIMAR EL LDLC

Fórmula de Friedewald

En 1972, un revolucionario trabajo fue publicado por Friedewald y colaboradores, el cual permitió estimar el LDLc de manera sencilla sin depender de la ultracentrifugación, que representó el único método asequible en ese momento, para

conocer la concentración de este biomarcador. Analizando el perfil lipídico lipoproteico de 448 pacientes establecieron que el colesterol asociado con lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc) se podía estimar dividiendo la concentración de TG por un factor de 5. De esta manera, se podía conocer la concentración de LDL con una sencilla fórmula: $LDLc = CT - HDLc - (TG/5)$.²⁸ Gracias a esta alternativa, disminuyeron de manera sustancial los costos y los plazos de entrega de resultados de LDLc. Sin embargo, esta fórmula tiene limitaciones, algunas de las cuales fueron reconocidas en la publicación original. La primera es que la relación entre TG y colesterol para estimar el VLDLc es siempre 5. Esto puede no ser válido cuando las concentraciones de TG son elevadas, no recomendándose su uso cuando las concentraciones de TG son mayores de 400 mg/dl, mostrando los problemas de exactitud ya a partir de los 150 mg/dl de TG. Esta fórmula requiere que el paciente esté en ayuno debido a que la presencia de quilomicrones en suero lleva a una subestimación del VLDLc y, por tanto, a una sobreestimación del LDLc. Otra limitación que se ha estudiado más recientemente es la pérdida de exactitud cuando los valores de LDLc son menores de 70 mg/dl.^{29,30} Si bien la aparición de la fórmula de Friedewald fue revolucionaria, la población utilizada para este propósito no representa a la población general ni las recomendaciones actuales para el estudio lipídico (el trabajo original incluyó pacientes en su mayoría con hipercolesterolemia familiar y en ayunas).

En la actualidad, ambas limitaciones han adquirido relevancia por distintas razones. La primera es la reciente recomendación de distintas sociedades científicas de obtención de sangre sin ayuno para la determinación del perfil lipídico, en pos de una mejor detección inicial de riesgo de ECVA.³¹ En esta situación, se desaconseja la ecuación de Friedewald por subestimar el VLDLc. La otra razón es que, con el desarrollo de terapias hipolipemiantes más efectivas, como los anticuerpos monoclonales antiproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), algunos pacientes logran metas de LDLc, con valores menores de 70 mg/dl. En estos niveles de LDLc, la estimación de Friedewald generalmente muestra un sesgo negativo.³² Aun teniendo en cuenta estas limitaciones, debemos aclarar que la mayoría de los ensayos controlados aleatorizados

a partir de los cuales se han confeccionado las principales guías internacionales vigentes, se basan en resultados en los que el LDLc ha sido estimado mediante la fórmula de Friedewald.³³

Fórmula de Martin-Hopkins

Como hemos mencionado anteriormente, la debilidad de la fórmula de Friedewald radica en la estimación del VLDLc mediante un factor fijo. Es por eso que, en el año 2013, Martin y colaboradores desarrollaron una nueva fórmula que estima el VLDLc mediante un factor variable que depende de la concentración de TG y del colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (colesterol no HDL) de cada individuo, y que se obtiene a partir de una tabla de 180 celdas. Esta tabla ha sido confeccionada sobre la base de una población de más de un millón de pacientes de todas edades y con valores de TG plasmáticos de hasta 400 mg/dl, usando VAP para separar las lipoproteínas y, posteriormente, medir su colesterol.³² En definitiva, el LDLc se estima de la siguiente manera: $LDLc = CT - HDLc - (TG/factor)$. Tiene como desventajas que no fue validada frente a la metodología de referencia y que su incorporación al sistema informático de los laboratorios es muy compleja, debido al uso de un factor variable. Si bien había sido validada hasta los 400 mg/dl de TG, Sajja y colaboradores validaron el panel extendido (denominada fórmula de Martin-Hopkins extendida) hasta 800 mg/dl de TG.³⁴

Formula de Sampson (National Institutes of Health equation 2)

En el año 2020, Sampson y colaboradores publicaron un artículo presentando una nueva fórmula para la estimación del LDLc. Utilizando más de 8000 datos de LDLc obtenidos por beta cuantificación, los investigadores desarrollaron una ecuación que podría ser utilizada en individuos con TG plasmáticos hasta 800 mg/dl. Debido a que matemáticamente es más compleja que las anteriores, podemos dividirla en dos pasos. En primer lugar, se estima el VLDLc mediante una ecuación cuadrática bivariada: $VLDLc = (TG/8.59) + (TG \cdot \text{colesterol no HDL}/2250) - (TG^2/16\ 100)$. En segundo término, incorporamos la estimación del VLDLc a la estimación final de LDLc: $LDLc = (CT/0.948) - (HDLc/0.971) - (TG/8.59) + [(TG \cdot \text{colesterol no HDL}/2250) - (TG^2/16\ 100)] - 9.44$.

Si bien su cálculo se aprecia complejo, es fácilmente adaptable en los sistemas informáticos de laboratorio que existen hoy en día y es de libre uso.³⁵

¿Qué fórmula elegir?

Numerosos son los estudios que indican que la fórmula de Friedewald presenta marcadas desventajas frente a las ecuaciones de Martin-Hopkins y Sampson.³⁶⁻³⁹ Entonces, la pregunta sería: ¿Qué fórmula elegir? Veamos la disyuntiva actual.

Martin y col., en un estudio publicado en JAMA Cardiology, indican que, a niveles bajos de LDLc, la ecuación de Sampson puede subestimar el LDLc en comparación con la ultracentrifugación, debido a que en el trabajo original en el que se planteó la fórmula, el grupo de individuos con LDLc bajo era reducido.⁴⁰

Un estudio reciente realizado por Ginsberg y colaboradores⁴¹ examinó las ecuaciones de Friedewald, Martin-Hopkins y Sampson en comparación con la beta cuantificación, en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la PCSK9. Los autores examinaron la concordancia entre los valores de LDLc medidos y estimados, por encima o por debajo del umbral de LDLc de 70 mg/dl. Para valores de LDLc menores de 70 mg/dl, la concordancia fue muy buena con las tres ecuaciones estudiadas: 97.4% (Martin-Hopkins), 96.9% (Sampson) y 94.7% (Friedewald). Al estudiar la población segmentada según la concentración de TG, para valores inferiores a 150 mg/dl, la diferencia entre el LDLc medido y estimado por las tres fórmulas fue mínima, independientemente de los valores de LDLc. Sin embargo, cuando los niveles de TG fueron superiores a 150 mg/dl, la ecuación de Sampson logró la mayor precisión. En niveles de TG superiores a 250 mg/dl, los tres métodos mostraron imprecisiones, aunque la ecuación de Sampson tuvo mejores resultados. El 50% de los resultados del LDLc difieren en menos de 5 mg/dl al comparar el valor obtenido por medición frente al estimado; no obstante, cuando el LDLc medido fue menor de 40 mg/dl, se registraron diferencias superiores a 10 mg/dl en el 13% de los individuos utilizando la fórmula de Friedewald, en el 8.2% con la de Martin-Hopkins y en el 6.3% con la fórmula de Sampson.

Por su parte, Sampson y colaboradores en 2022,⁴² compararon resultados de LDLc medidos por beta cuantificación *versus* los estimados por fórmulas. El trabajo muestra como en pacientes con TG menores de 175 mg/dl y LDLc menor de 100 mg/dl, las tres fórmulas dan buenos resultados y son comparables a la beta cuantificación. Sin embargo, en pacientes con TG entre 400 y 800 mg/dl y con LDLc menor de 100 mg/dl, los resultados de las estimaciones son cuanto menos incongruentes, con los mejores resultados obtenidos por Sampson. Se ha establecido que el error total aceptable para la medición del LDLc es de 12%.⁴³ En pacientes con TG mayores de 400 mg/dl, los investigadores mostraron que más del 50% de las estimaciones de LDLc por la fórmula de Sampson superan ese umbral, teniendo peores resultados aún con las fórmulas de Friedewald y de Martin, los cuales superan el 70%. Más aún, con referencia al error clínico que genera el uso de las fórmulas, el trabajo demostró que con la fórmula de Friedewald el 23% de los pacientes se encontrarían mal tipificados para el tratamiento farmacológico, el 20% con la de Martin-Hopkins y el 13.5% con la de Sampson. Por otro lado, Sajja y colaboradores,³⁴ comparando las fórmulas con resultados obtenidos por el

método VAP en una población con TG superiores a 400 mg/dl, mostraron que la fórmula de Martin fue la más concordante (62.1%), mientras que con la de Sampson la concordancia fue del 40.4% y con la de Friedewald del 19.3%. Cuando evaluaron pacientes con LDLc menores de 40 mg/dl, la concordancia disminuyó para todas las fórmulas: Martin, 57%; Sampson, 14%, y Friedewald, 4%. En todos los casos, las fórmulas subestiman la concentración de LDLc, clasificando a los pacientes en categorías de LDLc inferiores a las que les correspondería si la clasificación se realizara utilizando el método de referencia. Las diferencias observadas en cada estudio podrían estar dadas por la metodología frente a la cual se contrasta la estimación, beta cuantificación o VAP. Esta última metodología podría subestimar el VLDLc en muestras con niveles altos de TG debido a la adherencia de estas lipoproteínas a las paredes del tubo de centrífuga.⁴³ Entonces, ¿qué sucede cuando se comparan las estimaciones frente al método homogéneo directo?

En un trabajo realizado por Ertürk Zararsız y colaboradores en 2022,⁴⁴ se estudiaron las estimaciones frente al LDLc medido por el método homogéneo directo en distintas plataformas

Tabla 1. Recomendaciones sobre la estimación/medición del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad según distintas sociedades internacionales.

Guías	Friedewald	Otras fórmulas	Método directo	Alternativa
Sociedad Europea de Cardiología (ESC)/Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) 2019	Uso recomendado. Subestima LDLc en pacientes con TG > 177 mg/dl. Especial atención en pacientes con bajo LDLc. No usar en pacientes con TG > 400 mg/dl.	No recomendado debido a falta de validación.	Recomendado. Especial atención en pacientes con hipertrigliceridemia debido a posible sesgo.	Se sugiere la medición de apoB (principalmente en hipertrigliceridemia) y cálculo de colesterol no HDL.
2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guía para el manejo del colesterol sérico (Estados Unidos)	Uso recomendado. Especial atención en pacientes con hipertrigliceridemia y en pacientes con LDLc < 70 mg/dl.	Fórmula de Martin. Uso recomendado en pacientes con LDLc < 70 mg/dl.	Se sugiere utilizar en pacientes con LDLc menor de 70 mg/dl.	Se sugiere la medición de apoB (principalmente en hipertrigliceridemia) y cálculo de colesterol no HDL.
Canadian Society of Clinical Chemists 2021	Reemplazada, principalmente en muestras de pacientes sin ayuno.	Ecuación de Sampson reemplaza a Friedewald. No usar fórmulas para pacientes con dislipidemia de tipo 3.	Debido a costo y sesgo, no se recomienda su uso.	ApoB como alternativa en pacientes con hipertrigliceridemia. Cálculo de colesterol no HDL con el perfil lipídico.
Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en Adultos 2019	Uso recomendado. No debe ser aplicada cuando TG > 200 mg/dl y LDLc < 70 mg/dl	Se recomienda la ecuación de Martin cuando Friedewald no se pueda utilizar.	Uso recomendado.	ApoB útil en pacientes con hipertrigliceridemia. Cálculo de colesterol no HDL con el perfil lipídico.

apoB, apolipoproteína B; colesterol no HDL, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos.

analíticas. La mayor concordancia en la población general y en pacientes con hipertrigliceridemia se observó con el estimador de Martin. Además, la concordancia fue dependiente de la plataforma empleada. Por lo tanto, tal como hemos mencionado anteriormente, las diferencias encontradas entre metodologías de LDLc homogéneo son un aspecto para considerar.

¿QUÉ DICEN LAS GUÍAS?

Como observamos en la Tabla 1, distintas guías presentan puntos en común y otros discordantes. Actualmente, la única normativa que desaconseja el uso de la ecuación de Friedewald y recomienda su reemplazo por la ecuación de Sampson es la guía canadiense.⁴⁵ Las directrices estadounidense³¹ y argentina,⁴⁷ editadas antes de la publicación de la fórmula de Sampson, sugieren el uso de la fórmula de Martin-Hopkins como alternativa a la de Friedewald (en valores de TG hasta 400 mg/dl). La más conservadora es la guía europea que, a pesar de haber sido editada en 2019, especifica que la evidencia sobre la fórmula de Martin aún no es suficiente para su recomendación.

En cuanto al método directo, es la guía europea la que denota más énfasis en su utilización, aunque todas refieren que el costo de la determinación es un condicionante. En el mismo camino está la determinación de la apoB, la cual se sugiere en pacientes con hipertrigliceridemia; sin embargo, el beneficio de su incorporación al perfil lipídico-lipoproteico básico de todos los pacientes no parece, hasta el momento, justificar su costo.

¿Y ENTONCES?

Hasta ahora, el LDLc resulta esencial tanto para prevención primaria como secundaria de ECV. El aumento global en la concentración de TG y la aparición de nuevas terapias que logran descender el LDLc a niveles por debajo de 70 mg/dl han despertado el debate sobre si debemos continuar utilizando la fórmula de Friedewald para estimar el LDLc. La publicación de nuevos estimadores, como los de Martin-Hopkins y de Sampson, cada uno con sus ventajas y desventajas, han mostrado, hasta el momento, mejores resultados que la fórmula de Friedewald.

¿Esos mejores resultados son suficientes para utilizar estimadores de LDLc que permiten medirlo en el laboratorio? ¿Se justifica medir el LDLc en todos los pacientes?, ¿o en ciertos casos estimarlo es suficiente? Las guías, con excepción de la europea, no indican claramente el beneficio de medir el LDLc por el método directo, en comparación con la ecuación de Friedewald, pero como alternativa sí recomiendan el cálculo del colesterol no HDL y la medida de apoB para estimar el riesgo de ECV, especialmente en pacientes con hipertrigliceridemia, síndrome metabólico, obesidad, diabetes y valores de LDLc menores de 70 mg/dl.

Martin y colaboradores⁴⁸ desarrollaron un algoritmo a partir de un perfil lipídico básico (TG, CT y HDLc). Si el paciente tiene TG < 400 mg/dl, utilizar la ecuación de Friedewald para estimar el LDLc. Si la concentración de TG está entre 400 y 800 mg/dl, se recomienda que el paciente vuelva al laboratorio en ayunas y, entonces, utilizar la ecuación extendida de Martin-Hopkins o la de Sampson. Si las muestras en ayunas muestran niveles de TG

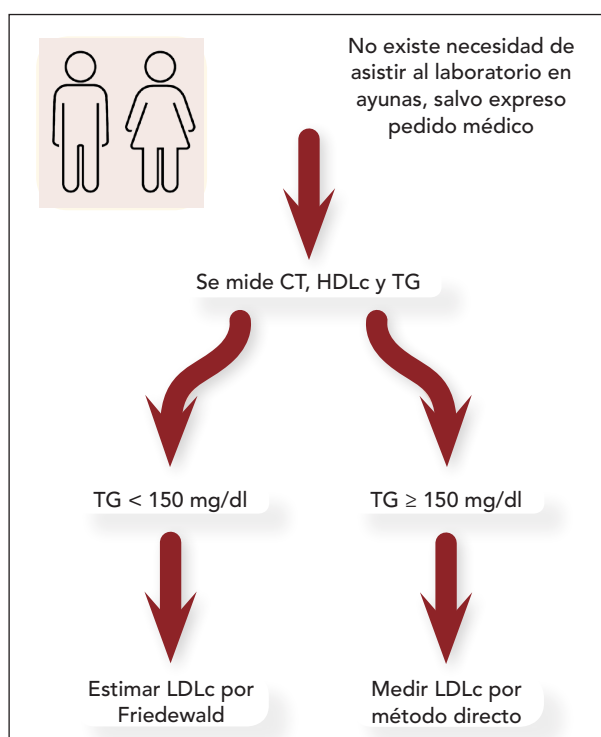


Figura 1. Algoritmo para elegir fórmula de medición a partir de un perfil lipídico básico.

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

> 800 mg/dl, debe medirse el LDLc. Como se aprecia, según esta propuesta la medición solo estaría recomendada para pacientes que, al concurrir en ayunas, presenten TG > 800 mg/dl. Sin embargo, como se ha reportado previamente, los resultados de la estimación del LDLc en pacientes con TG > 400 mg/dl son cuanto menos incongruentes y los resultados con la fórmula de Friedewald muestran un importante sesgo a partir de los 150 mg/dl de TG. En el Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis del Departamento de Bioquímica Clínica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), utilizamos, hasta el momento, el algoritmo mostrado en la Figura 1. Asimismo, estamos llevando a cabo la verificación de las nuevas fórmulas con vistas a reemplazar a la de Friedewald.

Diferentes investigadores están desarrollando nuevos modelos de aprendizaje automático (*machine learning*) para estimar el LDLc, modelos que son específicos para cada población utilizada.⁴⁸

MEDIR O ESTIMAR... ESA ES LA CUESTIÓN

Si bien la fórmula de Friedewald ha sido utilizada durante los últimos 50 años con buenos resultados, distintos factores mencionados con anterioridad que emergieron con fuerza en la última década han llevado al desarrollo de nuevas fórmulas, las cuales presentan ventajas sobre la de Friedewald, alentando su reemplazo en el futuro inmediato, antes de un estudio de verificación por parte de cada laboratorio clínico.⁴⁹

Algunos estudios muestran que la medición del LDLc por métodos directos en muestras de hipertrigliceridemias (principalmente con TG superiores a 700 mg/dl), usando diferentes metodologías, pueden mostrar sesgos.^{26,27} Sin embargo, en estos estudios el HDLc medido por metodología directa también presenta sesgo a la misma concentración de TG. Esto es de fundamental importancia dado que cuando estimamos el LDLc (por cualquiera de las fórmulas citadas en este trabajo), también estamos realizando un proceso de medición (CT, TG y HDLc), el cual, invariablemente, tendrá un error asociado. Es decir, estimar o medir pasa a ser una cuestión de costos, en la que se debe evaluar si el beneficio de medir el LDLc es mayor que el costo que el ensayo tiene. Actualmente, muchos de los reactivos utilizados

en este estudio han sido reemplazados por nuevas versiones más eficientes, lo que vuelve imperioso un nuevo análisis.

COROLARIO

Tomando en cuenta la guía de la Sociedad Argentina de Lípidos del año 2019 y la evidencia actual, podemos resumir lo siguiente:

-Se puede estimar el LDLc mediante cualquiera de las fórmulas mencionadas si el paciente presenta hasta 200 mg/dl de TG y no tiene hiperlipidemia de tipo 3. Se ha observado que las fórmulas de Martin-Hopkins y de Sampson tendrían mejores resultados en pacientes con valores de LDLc < 70 mg/dl y de TG entre 150 y 200 mg/dl, en comparación con la ecuación de Friedewald.

-La elección de qué nueva ecuación utilizar queda a cargo de cada laboratorio clínico. En principio Sampson presentaría ventajas debido a que está validada *versus* metodología *gold standard*, y es fácilmente incorporable al sistema informático de laboratorio. La fórmula de Martin-Hopkins presenta mejor concordancia, hasta el momento, con la medición del LDLc por el método homogéneo directo.

-Se podría medir el LDLc con método homogéneo directo en pacientes con valores de TG > 200 mg/dl y en aquellos con hiperlipidemia de tipo 3. A partir de 700 mg/dl de TG, informar el LDLc medido de forma directa con precaución.

-El laboratorio debe poner en su informe si el LDLc fue medido o estimado, y si fue estimado, qué ecuación se utilizó. Es importante que el laboratorio informe cuál es la plataforma analítica en la cual midió el LDLc debido a la falta de armonización entre metodologías.

-Informar el colesterol no HDL, el cual brinda información muy valiosa y se vuelve fundamental en caso de que el laboratorio no tenga la posibilidad de medir de manera directa el LDLc.

CONCLUSIÓN

Sin ser temerarios, podemos decir que, en un futuro cercano, tanto la fórmula de Martin como la de

Sampson reemplazarán de manera definitiva a la ecuación de Friedewald en la práctica clínica diaria, incluso en pacientes con TG entre 200 y 400 mg/dl de TG. Sin embargo, tenemos que seguir juntando evidencia en distintas poblaciones alrededor del mundo que avalen este cambio. Las dudas están puestas en pacientes con TG por encima del umbral de 400 mg/dl, en los que las modificaciones en las lipoproteínas y el aporte de colesterol asociado con lipoproteínas ricas en TG pueden hacer que las estimaciones sean poco precisas. En estos casos, la medición del LDLc por métodos directos, la medición del colesterol no HDL y de apoB, que requiere una discusión independiente, son las mejores herramientas que contamos en la actualidad en prevención primaria y secundaria de morbimortalidad por ECVA.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organisation. Cardiovascular diseases (CVDs), 2021. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Estadísticas de mortalidad, Argentina. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad>
3. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 152(7):1490-1500, 1992.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376(9753):1670-1681, 2010.
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360(9349):1903-1913, 2002. Erratum in: *Lancet* 361(9362):1060, 2003.
6. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 383(9932):1899-1911, 2014.
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321(7258):405-412, 2000.
8. Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375(9733):2215-2222, 2010. Erratum in: *Lancet* 376(9745):958, 2010.
9. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 121(4):586-613, 2010.
10. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366(9493):1267-1278, 2005. Erratum in: *Lancet* 366(9494):1358, 2005. Erratum in: *Lancet* 371(9630):2084, 2008.
11. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2(7):775-781, 2017.

12. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 362(9395):1527-1535, 2003.
13. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 384(9943):591-598, 2014.
14. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348(5):383-393, 2003.
15. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Lüscher TF, Catapano AL, Ray KK. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J* 39(27):2540-2545, 2018.
16. Segrest JP, Jones MK, De Loof H, Dashti N. Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins. *J Lipid Res* 42(9):1346-1367, 2001.
17. Linton MRF, Yancey PG, Davies SS, Jerome WG, Linton EF, Song WL, et al. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. [Updated 2019 1 3]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce, et al. (Eds.). *Endotext* [Internet] South Dartmouth (MA): MDTextcom, Inc 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>
18. Bachorik PS, Ross JW. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. *Clin Chem* 41(10):1414-1420, 1995.
19. Contois JH, Warnick GR, Sniderman AD. Reliability of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B measurement. *J Clin Lipidol* 5(4):264-272, 2011.
20. Kulkarni KR. Cholesterol profile measurement by vertical auto profile method. *Clin Lab Med* 26(4):787-802, 2006.
21. Kulkarni KR, Garber DW, Marcovina SM, Segrest JP. Quantification of cholesterol in all lipoprotein classes by the VAP-II method. *J Lipid Res* 35(1):159-168, 1994.
22. Kanonidou C. Small dense low-density lipoprotein: Analytical review. *Clin Chim Acta* 520:172-178, 2021.
23. Mizutani H, Sako T, Arai N, Kuriyama K, Yoshimura I, Mori A, et al. Application of gel permeation HPLC for lipoprotein profiling in dogs. *J Vet Med Sci* 72(6):813-817, 2010.
24. Mulder K, van Leeuwen C, Schouten JA, van Gent CM, Snel MT, Lahey J, et al. An evaluation of three commercial methods for the determination of LDL-cholesterol. *Clin Chim Acta* 143(1):29-35, 1984.
25. Jialal I, Hirany SV, Devaraj S, Sherwood TA. Comparison of an immunoprecipitation method for direct measurement of LDL-cholesterol with beta-quantification (ultracentrifugation). *Am J Clin Pathol* 104(1):76-81, 1995.
26. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 56(6):977-986, 2010.
27. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, Weykamp C, Baum H, Pulkki K, et al; EAS-EFLM Collaborative Project. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 233(1):83-90, 2014.
28. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18(6):499-502, 1972.
29. Lee J, Jang S, Jeong H, Ryu OH. Validation of the Friedewald formula for estimating low density lipoprotein cholesterol: the Korea National

- Health and Nutrition Examination Survey, 2009 to 2011. *Korean J Intern Med* 35(1):150-159, 2020.
30. Rim JH, Lee YH, Lee MH, Kim HY, Choi J, Lee BW, et al. Comparison and validation of 10 equations including a novel method for estimation of LDL-cholesterol in a 168,212 Asian population. *Medicine (Baltimore)* 95(14):e3230, 2016.
 31. 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(25):e1082-e1143, 2019. Erratum in: *Circulation* 139(25):e1182-e1186, 2019. Erratum in: *Circulation* 148(7):e5, 2023.
 32. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA* 310(19):2061-2068, 2013.
 33. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr., DePalma SM, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 70(14):1785-1822, 2017.
 34. Sajja A, Park J, Sathiyakumar V, Varghese B, Pallazola VA, Marvel FA, et al. Comparison of methods to estimate low-density lipoprotein cholesterol in patients with high triglyceride levels. *JAMA Netw Open* 4(10):e2128817, 2021.
 35. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, et al. A new equation for calculation of low-density lipoprotein cholesterol in patients with normolipidemia and/or hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol* 5(5):540-548, 2020.
 36. Martins J, Olorunju SA, Murray LM, Pillay TS. Comparison of equations for the calculation of LDL-cholesterol in hospitalized patients. *Clin Chim Acta* 444:137-142, 2015.
 37. Orimadegun BE, Ogah F, Oyedele OB, Daodu OO. Plasma low-density lipoprotein cholesterol estimated by Friedewald compared to Martin-Hopkins equation in Nigerian population. *West Afr J Med* 38(3):255-261, 2021.
 38. Azimi V, Farnsworth CW, Roper SM. Comparison of the Friedewald equation with Martin and Sampson equations for estimating LDL cholesterol in hypertriglyceridemic adults. *Clin Biochem* 108:1-4, 2022.
 39. Cicero AFG, Fogacci F, Patrono D, Mancini R, Ramazzotti E, Borghi C, et al; BLIP Study group. Application of the Sampson equation to estimate LDL-C in children: Comparison with LDL direct measurement and Friedewald equation in the BLIP study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 31(6):1911-1915, 2021.
 40. Martin SS, Elshazly MB, Jones SR. Accuracy of new equation to calculate low-density lipoprotein cholesterol. *JAMA Cardiol* 6:121-122, 2021.
 41. Ginsberg HN, Rosenson RS, Hovingh GK, Letierce A, Samuel R, Poulouin Y, et al. LDL-C calculated by Friedewald, Martin-Hopkins, or NIH equation 2 versus beta-quantification: pooled alirocumab trials. *J Lipid Res* 63(1):100148, 2022.
 42. Sampson M, Wolska A, Cole J, Zubirán R, Otvos JD, Meeusen JW, et al. Accuracy and clinical impact of estimating low-density lipoprotein-cholesterol at high and low levels by different equations. *Biomedicines* 10(12):3156, 2022.
 43. Wolska A, Remaley AT. Measuring LDL-cholesterol: what is the best way to do it? *Curr Opin Cardiol* 35(4):405-411, 2020.
 44. Ertürk Zararsız G, Bolat S, Cephe A, Kochan N, Yerlitaş Sİ, Doğan HO, et al. Validation of Friedewald, Martin-Hopkins and Sampson low-density lipoprotein cholesterol equations. *PLoS One* 17(5):e0263860, 2022.
 45. White-Al Habeeb NMA, Higgins V, Venner

AA, Bailey D, Beriault DR, Collier C, et al; Canadian Society of Clinical Chemists Working Group on Reference Interval Harmonization. Canadian Society of Clinical Chemists Harmonized Clinical Laboratory Lipid Reporting Recommendations on the Basis of the 2021 Canadian Cardiovascular Society Lipid Guidelines. *Can J Cardiol* 38(8):1180-1188, 2022.

46. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 290:140-205, 2019. Erratum in: *Atherosclerosis* 292:160-162, 2020. Erratum in: *Atherosclerosis* 294:80-82, 2020.
47. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Aimone D, Berg G, Corral P, et al.; Consejo de Consensos y Normas (CCN) de la Sociedad Argentina de Lípidos. Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos* sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en Adultos, 2019. Disponible en: <https://www.sociedadargentinelipidos.com/guias>
48. Martins J, Steyn N, Rossouw HM, Pillay TS. Best practice for LDL-cholesterol: when and how to calculate. *J Clin Pathol* 76(3):145-152, 2023.
49. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline. Second ed. EP9-A2; 2002.

Fuerza prensil y espesor del tejido adiposo epicárdico y su relación con el riesgo de diabetes mellitus según la escala de FINDRISC validada para Latinoamérica

Grip strength and thickness of epicardial adipose tissue and their relationship with the risk of diabetes mellitus according to the FINDRISC scale validated for Latin America

Dr. Carlos Alberto Maiorana-Rivero¹, Dra. Maricela Ramírez-Salazar², Dr. Tomas Vicente-Vera³, Dr. Pablo Corral⁴, Dr. Daniel Martínez-Bello⁵, Dr. Patricio López-Jaramillo⁵

¹Cardiólogo, Ecocardiografista; Coordinador de la Unidad de Lípidos, Riesgo Cardiometaabólico y Obesidad, Instituto Médico Diagnóstico IMEDIX, Santo Domingo Este, República Dominicana

²Endocrinóloga, especialista en Lípidos y Riesgo Cardiovascular; Presidente de la Asociación para el Estudio de la Obesidad (ASODEO), Santo Domingo, República Dominicana

³Jefe del Departamento de Cardiología, Hospital Reina Sofía, Murcia, España

⁴Cátedra de Farmacología, Departamento de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina

⁵Instituto de Investigaciones Masira, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia

Resumen

Introducción: El tejido adiposo epicárdico (TAE) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia con enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. La fuerza muscular disminuida se relaciona con riesgo de enfermedades cardiovasculares y muerte.

Objetivos: Determinar la fuerza prensil, el TAE y el riesgo de sufrir DM2 a 10 años según la escala de FINDRISC validada para Latinoamérica.

Métodos: Estudio observacional y transversal con pacientes sin DM2, que acudieron a la Unidad Cardiometaabólica de IMEDIX, en la República Dominicana, entre septiembre de 2019 y agosto de 2021. Fueron divididos en 3 grupos según la escala FINDRISC: 1) ≤ 11 puntos: 72 pacientes, 2) 12-14 puntos: 60 pacientes, 3) ≥ 15 puntos: 81 pacientes. Se determinaron las características sociodemográficas, antropométricas, bioquímicas y ecocardiográficas, así como la fuerza prensil.

Resultados: Los pacientes con FINDRISC ≥ 15 muestran aumento del índice de adiposidad visceral ($p = 0.016$), de la proteína C-reactiva de alta sensibilidad ($p < 0.001$), del espesor del TAE ($p < 0.001$) y de la masa ventricular izquierda ($p = 0.004$). Los pacientes con FINDRISC ≤ 11 presentan mayor fuerza prensil, tanto absoluta ($p = 0.015$) como ajustada por peso ($p < 0.001$). Se observa una asociación directa entre el FINDRISC ≥ 15 puntos y el TAE (odds ratio: 1.66 [IC 95%: 1.21 a 2.31], $p = 0.002$), e inversa con la fuerza prensil ajustada por peso (odds ratio: 0.02 [IC 95%: 0.00 a 0.25], $p = 0.003$).

Conclusiones: Los individuos de la población estudiada muestran asociación entre fuerza prensil, TAE y mayor puntaje de la escala FINDRISC para Latinoamérica.

PALABRAS CLAVE: tejido adiposo epicárdico, fuerza prensil, FINDRISC, diabetes mellitus tipo 2

Abstract

Introduction: Epicardial adipose tissue (EAT) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2), is associated with coronary heart disease, heart failure and atrial fibrillation. Decreased muscle strength is associated with risk of cardiovascular disease and death.

Objectives: Determine grip strength, EAT and risk of suffering from DM2 at 10 years according to the FINDRISC scale validated for Latin America.

Methods: Observational and cross-sectional study with patients without DM2, who attended the IMEDIX Cardiometaabolic Unit in the Dominican Republic, September 2019 - August 2021. They were divided into 3 groups according to the FINDRISC scale: 1) ≤ 11 points: 72 patients, 2) 12-14 points: 60 patients, 3) ≥ 15 points: 81 patients. Sociodemographic, anthropometric, biochemical, echocardiographic and grip strength characteristics were determined.

Results: Patients with FINDRISC ≥ 15 show increased visceral adiposity index ($p = 0.016$), high sensitivity C-reactive protein ($p < 0.001$), TAE thickness ($p < 0.001$) and left ventricular mass ($p = 0.004$). Patients with FINDRISC ≤ 11 have greater absolute grip strength ($p = 0.015$) and weight-adjusted strength ($p < 0.001$). A direct association is observed between FINDRISC ≥ 15 points and TAE (OR: 1.66 [95% CI: 1.21-2.31], $p = 0.002$), and an inverse association with grip strength adjusted by weight [OR: 0.02 [95% CI: 0.00-0.25], $p = 0.003$].

Conclusions: Individuals from the studied population show an association between grip strength, TAE and higher scores on the FINDRISC scale for Latin America.

KEYWORDS: epicardial adipose tissue, grip strength, FINDRISC, type 2 diabetes mellitus

INTRODUCCIÓN

El tejido adiposo visceral es considerado un marcador de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad cardiometabólica,¹ asociado con disfunción endotelial, alteración del metabolismo de carbohidratos y factores de riesgo establecidos como dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 (DBT2).^{1,2} La evidencia actual sugiere que la deposición de grasa ectópica, incluyendo el tejido adiposo epicárdico (TAE), podría ser considerada un factor de riesgo emergente para la aparición de aterosclerosis y enfermedades cardiometabólicas.¹ El TAE induce la liberación de biomoléculas activas, ácidos grasos libres, adiponectina y citoquinas inflamatorias.^{3,4} Se ubica a nivel de los surcos auriculoventriculares e interventricular, rodeando las arterias coronarias.³ Su determinación se lleva a cabo mediante herramientas imagenológicas, como la ecocardiografía transtorácica, la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética, y el ecocardiograma se emplea ampliamente para la evaluación, debido a su aplicabilidad rutinaria y bajo costo.³⁻⁵

El TAE tiene efectos cardioprotectores, disminuye el estrés oxidativo, la inflamación y la aterosclerosis, lo que aumenta la biodisponibilidad de óxido nítrico, disminuye la endotelina 1 y libera citoquinas antiinflamatorias como la interleuquina 10.^{5,6} En condiciones como obesidad, DBT2 y elevación plasmática de triglicéridos,⁷ la disfuncionalidad del TAE estimula la producción de citoquinas proinflamatorias y la presencia de macrófagos del subtipo M1,^{8,9} lo que se asocia con enfermedad coronaria (EC),^{10,11} insuficiencia cardíaca^{12,13} y fibrilación auricular.^{13,14}

La escala finlandesa de riesgo de diabetes (FINDRISC, por su sigla en inglés) es una herramienta útil para predecir el riesgo de DBT2 a 10 años. Fue desarrollada por el programa nacional finlandés de prevención de la DBT2, e incluye diversos factores de riesgo cardiometabólico.¹⁵ Se ha validado una versión modificada para Latinoamérica (LA-FINDRISC), que ajusta los valores de corte del perímetro abdominal.^{16,17}

La fuerza prensil medida por dinamometría es una herramienta simple, confiable y económica

para evaluar la función muscular en los miembros superiores. Permite estratificar el riesgo de presentar síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y muerte.^{18,19} Específicamente, se ha demostrado que la fuerza muscular evaluada por la fuerza prensil es un indicador de riesgo de DBT2 en la población general.^{20,21}

Sin embargo, no existen estudios que evalúen la asociación entre la fuerza prensil, el TAE y la escala FINDRISC. Por lo tanto, el presente estudio busca identificar la relación entre la fuerza prensil ajustada por peso, TAE y puntaje FINDRISC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, en 213 pacientes que acudieron a la Unidad de Riesgo Cardiometabólico del Instituto Médico Diagnóstico IMEDIX, en la República Dominicana, entre septiembre de 2019 y agosto de 2021.

Los criterios de inclusión fueron: edad ≥ 18 años, adiposidad visceral (definida como perímetro abdominal ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres)²² y fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada ($\geq 50\%$). Se excluyeron pacientes con diagnóstico de diabetes; cardiopatía isquémica aguda o crónica; cardiopatía viral, chagásica o idiopática; eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos; enfermedades tiroideas; enfermedades reumatológicas; colagenopatías; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática crónica, neoplasias o enfermedad terminal; ingesta de hipoglucemiantes orales o uso de insulino terapia; embarazadas, y consumo crónico de alcohol. Los pacientes incluidos fueron divididos en 3 grupos según la escala LA-FINDRISC16 (a mayor puntaje, mayor riesgo de presentar diabetes en 10 años [grupo 1: ≤ 11 puntos, con riesgo hasta 16%; grupo 2: 12-14 puntos, con riesgo de 17% a 32%, y grupo 3: ≥ 15 puntos, con riesgo de 33% a 50%]).²² Se obtuvo información sociodemográfica, antropométrica y bioquímica, y se aplicó la escala LA-FINDRISC.¹⁶ La presión arterial sistólica y diastólica se evaluó en posición sentada, con un esfigmomanómetro aneroide marca Riester, colocándose el brazaletes en el brazo no dominante a la altura del corazón después de 5 minutos de

reposito.²³ La toma de peso se realizó en ropa interior, descalzo, con balanza médica calibrada a 0.1 kg, y la talla se obtuvo de pie, con un tallímetro calibrado a 1 cm.²⁴ El perímetro abdominal se midió con una cinta métrica inextensible, en posición de pie y al término de la espiración, en una línea imaginaria a nivel de la línea axilar media en el punto medio entre la cresta iliaca y la última costilla. El perímetro máximo de la cadera se midió alrededor de los glúteos. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y la índice cintura/cadera (CC). El perímetro de cuello se midió con una cinta métrica inextensible, de manera horizontal sobre el cartílago cricoides, justo debajo de la prominencia laríngea.²⁵ Se determinó el índice de adiposidad visceral (IAV), según un modelo empírico-matemático, específico por sexo, basado en parámetros antropométricos y analíticas (triglicéridos y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad [HDLc]), que muestra la distribución y función de la grasa visceral, expresando indirectamente el riesgo cardiometabólico.²⁶

La fuerza prensil fue obtenida por medio de un dinamómetro de fuerza (dinamómetro Jamar; Sammons Preston, Bolingbrook, IL, USA). Se colocó de pie al paciente y se ajustó el manubrio del equipo acorde a cada persona en la mano no dominante. Con el dinamómetro formando un ángulo de 90° con el brazo, se indicó apretar tan fuerte como fuera posible, manteniendo la presión durante 3 segundos. Se repitió la medida en 2 ocasiones más (3 muestras en total), con intervalos de 30 segundos entre las medidas. Se realizó la toma de muestras en ambas manos (dominante y no dominante), y se determinó el valor máximo y la media de las tomas.²⁷

Para los estudios bioquímicos se realizó la extracción de 40 ml de sangre periférica con ayuno de más de 8 horas para la determinación de plaquetas, glucemia, insulina, ácido úrico, urea, creatinina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, proteínas totales, albumina, colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), HDLc, triglicéridos, proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCRus) y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) (automatizado, por cromatografía líquida; equipo SD-A_{1c} Care Biosensor). Todos los parámetros fueron medidos y analizados en el laboratorio central de la institución.

Se obtuvo una muestra de 20 ml de orina para la determinación de creatinina y de proteínas totales (automatizado colorimétrico, con equipo BIOSYSTEMS BTS-350).

Se realizó ecocardiograma transtorácico bidimensional (ecógrafo CHISON 8, utilizando un transductor lineal D4L40L y arreglo de fase de 4.0 MHz). Se evaluó la morfología y la hemodinamia del corazón, según las recomendaciones de la Sociedad Norteamericana de Ecocardiografía 2018.²⁸ Además, se cuantificó el valor medio del TAE mediante la técnica de Iacobellis y Willens²⁹ (medición estimada sobre la pared libre del ventrículo derecho al final de la sístole, en 3 ciclos cardíacos, a nivel del eje largo paraesternal tomando como referencia anatómica el anillo aórtico y en el eje corto paraesternal a nivel de los músculos papilares). Se definió como grasa epicárdica el espacio ecolúcido (con elementos ecorrefringentes en su interior indicativos de grasa) entre la línea ecodensa del pericardio parietal y el epicardio de la pared ventricular derecha, obteniéndose un valor individual y un valor promedio entre ambos ejes medidos.²⁹

Análisis estadístico

Las variables continuas se trataron de forma descriptiva como medianas y rangos intercuartílicos (RIC), y las variables categóricas se presentaron como frecuencia absoluta y porcentaje. Como parte del proceso exploratorio de datos, se estableció la asociación entre los niveles de FINDRISC presentados en categorías o niveles de riesgo (menor o igual a 11, de 12 a 14 y mayor o igual a 15); las variables de riesgo de naturaleza continua (tales como presión arterial, perímetro de cintura, fuerza prensil, adiposidad pericárdica, etc.) se efectuó utilizando la prueba de Kruskal-Wallis, que determina la igualdad de medianas en las variables de riesgo entre los niveles de FINDRISC categorizado, mientras que para la asociación del FINDRISC por categorías con las variables de riesgo categóricas se utilizó la prueba estadística de chi al cuadrado. Además, se calculó la asociación entre el riesgo de DBT2 y las variables de riesgo (TAE [mm], fuerza prensil/peso, edad [años], hipertensión arterial, sexo, glucemia [mg/dl], índice HOMA, HbA_{1c} [%]) mediante regresión logística múltiple, calculando los *odds ratios* (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Se calcularon curvas ROC utilizando la biblioteca “pROC” del *software* R, para la predicción de riesgo de DBT2 a 10 años, medido por FINDRISC dicotómico a partir de la fuerza prensil ajustada por peso y del espesor del TAE. El nivel de significación fue del 5%.

Este estudio se realizó previa aprobación por parte del comité de ética del Hospital General de la Plaza de la Salud, y cuenta con la firma del consentimiento informado de cada uno de los pacientes que participaron en el ensayo.

RESULTADOS

Los participantes con puntaje FINDRISC ≥ 15 , en comparación con los otros grupos (Tabla 1),

mostraron mayor edad, porcentaje de hipertensión arterial y obesidad abdominal; incremento del IAV, el IMC, el perímetro del cuello, el perímetro abdominal, el perímetro de cadera y el índice CC. Se observó una asociación positiva entre obesidad abdominal y escala FINDRISC ($p < 0.001$). Al evaluar la fuerza prensil, se aprecia una correlación inversa con el puntaje FINDRISC. Los pacientes con menor puntaje FINDRISC presentan incremento de la fuerza prensil absoluta, ajustada por peso, IMC y superficie corporal.

En la Tabla 2 se muestra que los participantes con puntaje FINDRISC ≥ 15 presentan niveles elevados de glucemia, HbA_{1c}, insulina, PCRus, colesterol total, LDLc y colesterol no HDL, así como mayores

Tabla 1. Características sociodemográficas y antropométricas según escala FINDRISC para Latinoamérica.

Variables	FINDRISC ≤ 11	FINDRISC 12-14	FINDRISC ≥ 15	Total	Valor de p
Total, N (%)	72 (33.8)	60 (28.2)	81 (38.0)	213	
Edad (años) Med (RIC)	47.50 (15.00)	46.50 (13.00)	55.00 (15.00)	50.00 (17.0)	< 0.001
Sexo (%)					
Femenino	36 (50.0)	26 (43.3)	50 (61.7)	112 (52.6)	0.083
Masculino	36 (50.0)	34 (56.7)	31 (38.3)	101 (47.4)	
Hipertensión arterial (%)					
No	39 (53.4)	18 (24.7)	16 (21.9)	73 (100)	< 0.001
Sí	33 (23.6)	42 (30.0)	65 (46.4)	140 (100)	
Obesidad abdominal ¹ (%)					
No	52 (63.4)	20 (24.4)	10 (12.2)	82 (100)	< 0.001
Sí	20 (15.3)	40 (30.5)	71 (54.2)	131 (100)	
Índice adiposidad visceral Med (RIC)	3.97 (2.99)	4.82 (3.17)	5.61 (4.04)	4.72 (3.78)	0.016
FINDRISC (puntaje) Med (RIC)	9.00 (3.50)	13.00 (2.00)	17.00 (4.00)	13.00 (7.00)	< 0.001
Medidas antropométricas					
Peso (kg) Med (RIC)	71.59 (19.55)	84.72 (21.02)	86.00 (21.64)	81.36 (23.00)	< 0.001
Talla (m) Med (RIC)	1.66 (0.14)	1.68 (0.16)	1.62 (0.18)	1.65 (0.17)	0.085
Índice de masa corporal (kg/m ²) Med (RIC)	26.13 (5.11)	29.16 (5.15)	30.92 (4.91)	29.13 (6.33)	< 0.001
Perímetro cuello (cm) Med (RIC)	38.00 (4.50)	39.50 (5.00)	40.00 (4.00)	39.00 (4.00)	< 0.001
Perímetro abdomen (cm) Med (RIC)	90.00 (15.00)	99.00 (11.25)	105.00(14.00)	99.00(14.00)	< 0.001
Perímetro cadera (cm) Med (RIC)	103.50 (12.00)	108.00 (12.25)	113.00 (12.00)	108.00 (13.00)	< 0.001
Índice cintura/cadera	0.88 (0.10)	0.93 (0.06)	0.93 (0.07)	0.92 (0.08)	< 0.001
Femenino Med (RIC)	0.84 (0.09)	0.91 (0.04)	0.91 (0.06)	0.90 (0.09)	< 0.001
Masculino Med (RIC)	0.91 (0.07)	0.94 (0.07)	0.97 (0.08)	0.93 (0.07)	< 0.001
Fuerza muscular					
Fuerza prensil absoluta (kg) Med (RIC)	38.41 (18.41)	37.50 (16.82)	31.82 (14.55)	36.14(18.18)	0.015
Fuerza prensil/peso Med (RIC)	0.54 (0.18)	0.44 (0.17)	0.37 (0.17)	0.45 (0.22)	< 0.001
Fuerza prensil/IMC Med (RIC)	15.1 (0.61)	1.28 (0.74)	0.97 (0.51)	1.23 (0.74)	< 0.001
Fuerza prensil/SC Med (RIC)	21.77 (7.27)	18.95 (7.87)	16.48 (6.90)	18.79 (8.23)	< 0.001

¹ Obesidad abdominal en hombres ≥ 102 cm, en mujeres ≥ 88 cm.
IMC, índice de masa corporal; Med, mediana; N, número; RIC, rango intercuartilico; SC, superficie corporal.

Tabla 2. Características metabólicas según la escala FINDRISC para Latinoamérica.

Variables	FINDRISC ≤ 11	FINDRISC 12-14	FINDRISC ≥ 15	Total	Valor de p
Perfil metabólico					
Glucemia (mg/dl) Med (RIC)	91.50 (16.25)	91.25 (15.05)	99.00 (24.90)	94.20 (17.70)	0.005
HbA _{1c} (%)	5.40 (0.50)	5.50 (0.61)	5.62 (0.60)	5.50 (0.60)	0.021
Insulina (U/ml) Med (RIC)	9.38 (7.35)	11.57 (5.37)	12.90 (7.75)	11.82 (6.42)	< 0.001
Índice HOMA Med (RIC)	2.30 (1.88)	2.44 (1.52)	3.35 (2.07)	2.71 (1.96)	< 0.001
PCRus (mg/l) Med (RIC)	1.22 (2.56)	2.12 (4.18)	2.38 (3.29)	2.10 (3.30)	< 0.001
Cociente proteína/creatinina en orina parcial Med (RIC)	9.82 (6.80)	9.18 (5.99)	9.74 (7.87)	9.59 (7.27)	0.724
Colesterol total (mg/dl) Med (RIC)	196.00 (85.50)	202.5 (60.25)	216.0 (68.00)	203.00 (74.00)	0.047
LDLc (mg/dl) Med (RIC)	105.00 (65.27)	120.4 (66.80)	129.0 (63.90)	122.00 (64.40)	0.029
HDLc (mg/dl) Med (RIC)	48.60 (16.20)	46.69 (14.92)	51.00 (14.90)	49.20 (15.20)	0.456
Colesterol no HDL (mg/dl) Med (RIC)	139.40 (67.79)	144.70(60.93)	162.40 (62.68)	151.30 (70.90)	0.005
Remanentes de colesterol (mg/dl) Med (RIC)	21.60 (23.18)	24.60 (17.10)	26.30 (25.80)	24.20 (21.92)	0.108
Remanentes de colesterol femenino (mg/dl) Med (RIC)	18.20 (9.55)	24.55 (16.22)	24.10 (19.93)	22.40 (17.32)	0.139
Remanentes de colesterol masculino (mg/dl) Med (RIC)	24.90 (23.36)	25.60 (17.88)	40.40 (30.30)	27.60 (25.97)	0.202
Triglicéridos (mg/dl) Med (RIC)	122.00(115.00)	134.40(93.75)	153.00(98.00)	133.00 (106.0)	0.153
Colesterol total/HDL Med (RIC)	3.88 (1.69)	4.11 (1.65)	4.43 (1.43)	4.19 (1.59)	0.014
LDL/HDL Med (RIC)	2.16 (1.59)	2.60 (1.53)	2.80 (1.26)	2.60 (1.55)	0.022
Triglicéridos/HDL Med (RIC)	2.72 (1.93)	2.88 (1.81)	3.03 (2.72)	2.83 (2.14)	0.193
Tejido adiposo epicárdico (mm) Med (RIC)	4.76 (1.36)	5.49 (1.27)	6.16 (1.26)	5.52 (1.62)	< 0.001

HbA_{1c}, hemoglobina glucosilada; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; HOMA, modelo de evaluación de la homeostasis; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; Med, mediana; PCRus, proteína C-reactiva de alta sensibilidad; RIC, rango intercuartílico.

Tabla 3. Odds ratios (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para la asociación con la escala FINDRISC para Latinoamérica.

Variables	Unidad – Media (desviación estándar)	OR (univariable) (IC 95%)	OR (multivariable) (IC 95%)
Tejido adiposo epicárdico	[3.1-10.1]	2.15 (1.64-2.91) p < 0.001	1.66 (1.21-2.31) p = 0.002
Fuerza prensil/ peso	[0.2-0.9]	0.00 (0.00-0.03) p < 0.001	0.02 (0.00-0.25) p = 0.003
Edad	[23.0-80.0]	1.05 (1.03-1.08) p < 0.001	1.05 (1.02-1.09) p = 0.001
Índice HOMA	[0.5-10.8]	1.48 (1.24-1.79) p < 0.001	1.35 (1.11-1.67) p = 0.003

HOMA, modelo de evaluación de la homeostasis

cociente colesterol total/HDLc, cociente LDLc/HDLc e índice HOMA. Desde el punto de vista ecocardiográfico, el grupo con puntaje FINDRISC ≥ 15 presenta mayor TAE (FINDRISC ≤ 11: 4.76 mm [RIC 1.36], FINDRISC 12-14: 5.49 mm [RIC 1.27], FINDRISC ≥ 15: 6.16 mm [RIC 1.26]).

En la Figura 1 se aprecian las características de los pacientes con bajo y alto puntaje FINDRISC.

En la Tabla 3 se observa una asociación directa entre el puntaje FINDRISC y el espesor del TAE, la edad y el índice HOMA, así como una correlación inversa con la fuerza prensil ajustada por peso.

El valor de corte global según las curvas ROC entre el TAE y el puntaje FINDRISC ≥ 15 es de 5.51 mm, con ligeras diferencias entre los sexos (área bajo la curva [ABC] 0.753; mujeres: 0.772; hombres: 0.724)

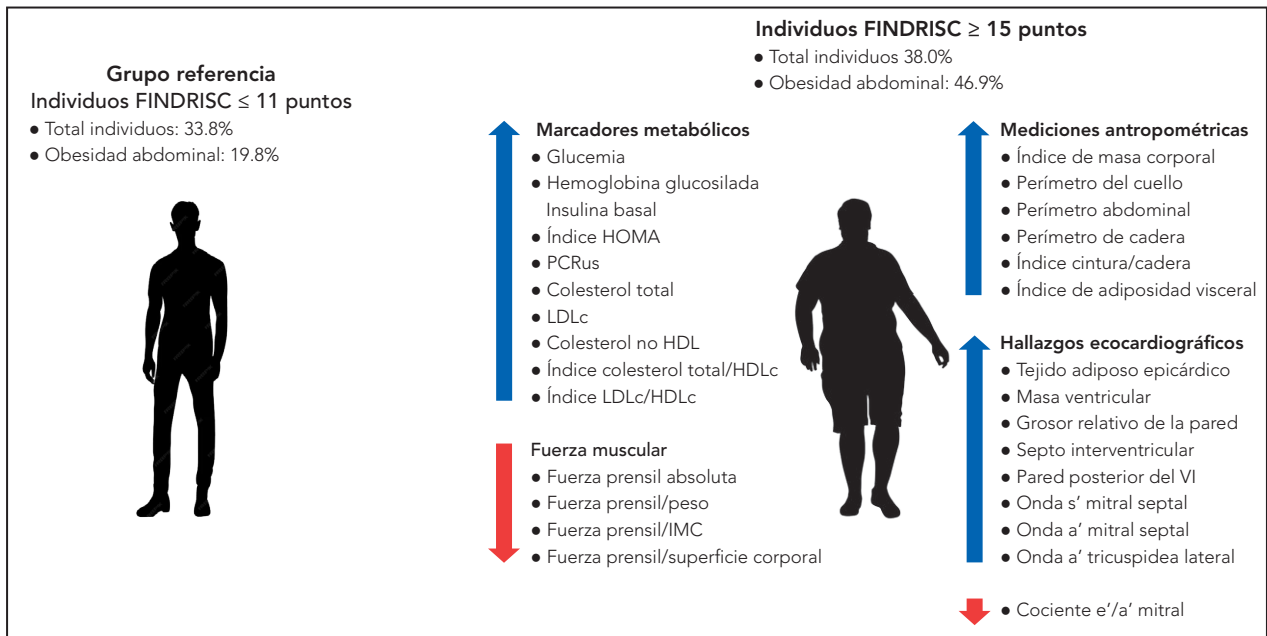


Figura 1. Características de pacientes con FINDRISC ≥ 15 puntos.

HDLC, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; HOMA, modelo de evaluación de la homeostasis; IMC, índice masa corporal; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; Onda a', velocidad diastólica tardía; Onda e', velocidad diastólica temprana; Onda s', velocidad sistólica; PCRus, proteína C-reactiva de alta sensibilidad; VI, ventrículo izquierdo.

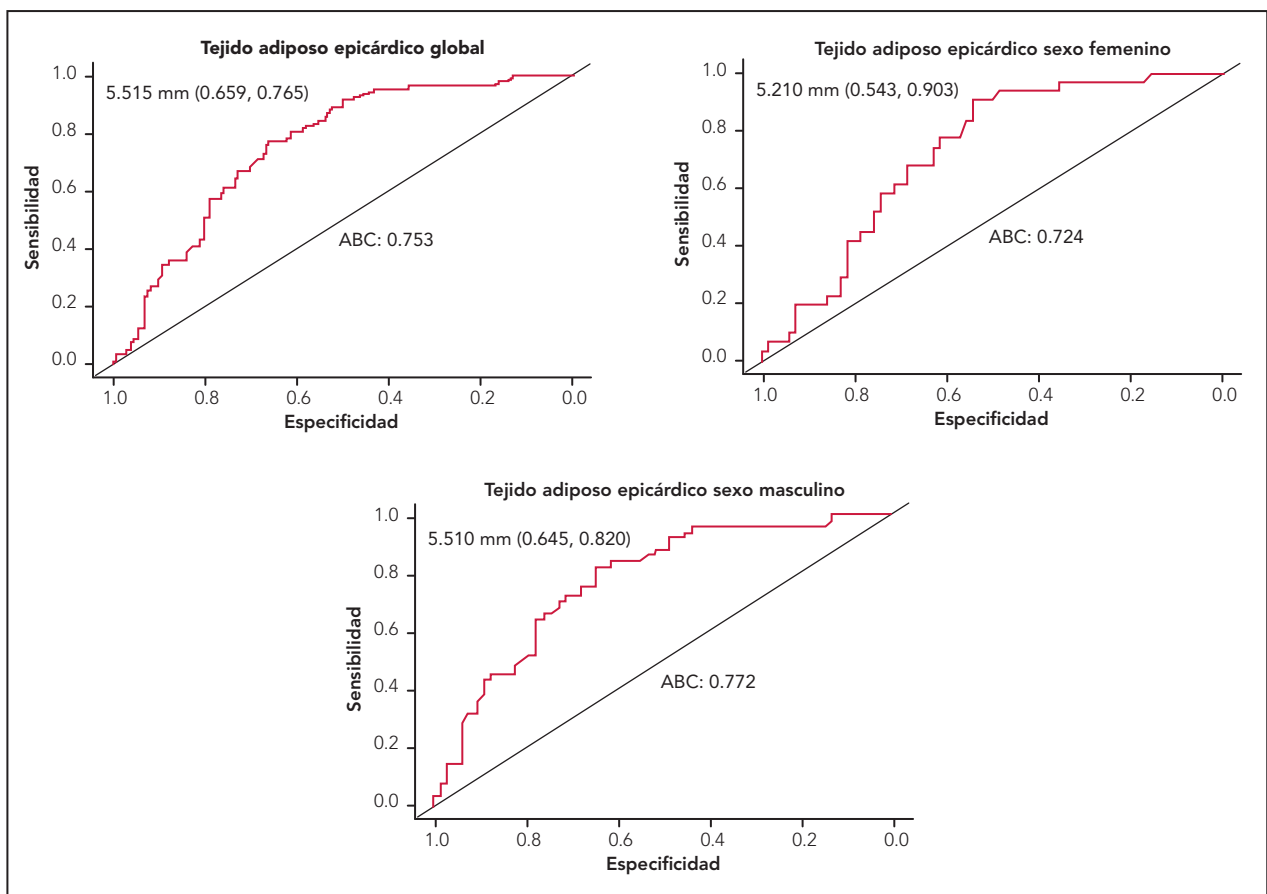


Figura 2. Curvas ROC para determinar el valor de corte global y por sexo del espesor del tejido adiposo epicárdico con puntaje FINDRISC ≥ 15 para Latinoamérica.

ABC, área bajo la curva; ROC, curvas de característica de funcionamiento del receptor.

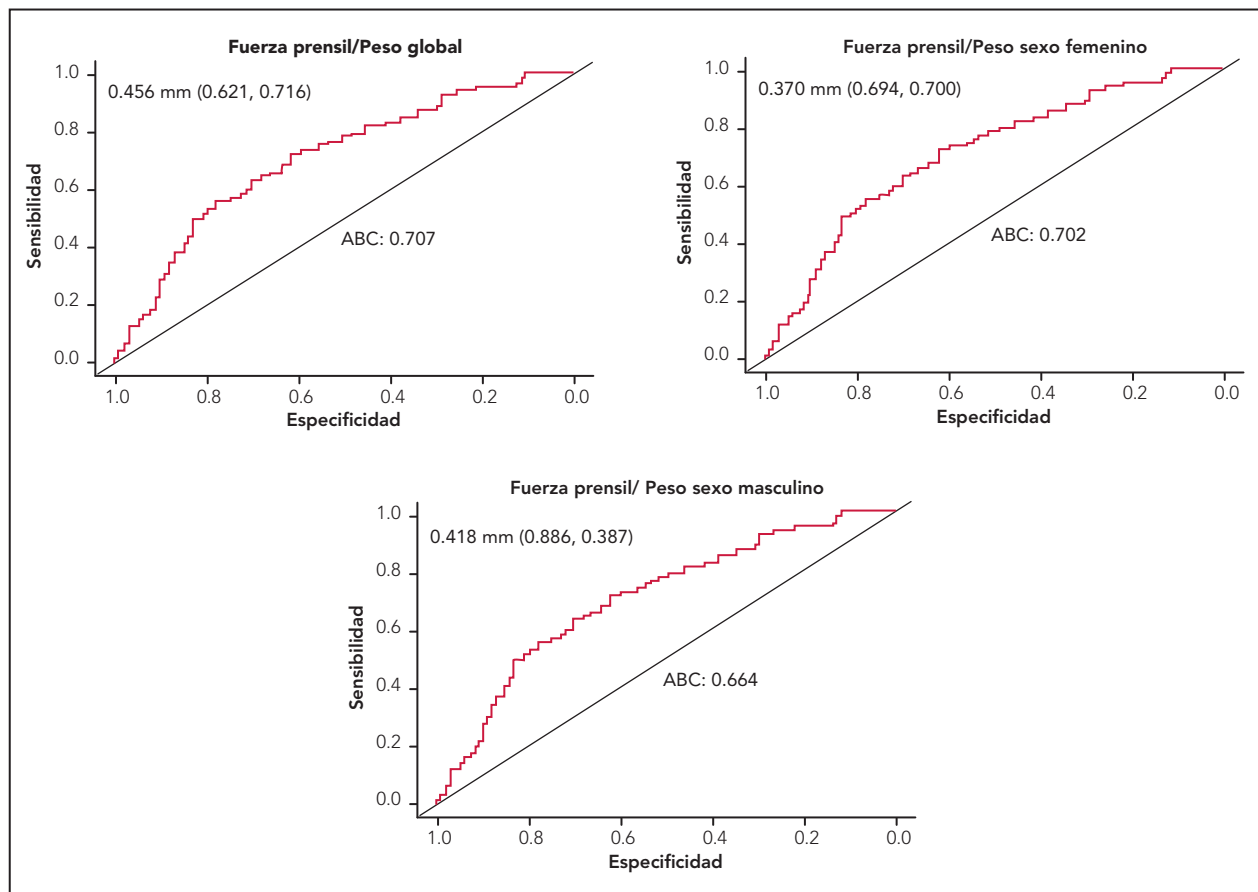


Figura 3. Curvas ROC para determinar el valor de corte global y por sexo de la fuerza prensil ajustada por peso, con puntaje FINDRISC ≥ 15 para Latinoamérica.

ABC, área bajo la curva; ROC, curvas de característica de funcionamiento del receptor.

(Figura 2). El valor de corte global según las curvas ROC entre la fuerza prensil ajustada por peso y el puntaje FINDRISC ≥ 15 es de 0.456 (ABC 0.707; mayor en hombres: 0.418, ABC 0.664; mujeres: 0.370, ABC 0.702) (Figura 3).

DISCUSIÓN

En los individuos dominicanos estudiados, se demostró que el espesor aumentado del TAE y la fuerza prensil disminuida (ajustada por peso) se asocia con un puntaje elevado de la escala LA-FINDRISC, lo que permite inferir que la evaluación de estas variables mejoraría la estratificación de riesgo para presentar DBT2 a 10 años. Lima *et al.*¹⁶ evaluaron el espesor del TAE en 55 pacientes, y demostraron una relación positiva con la escala FINDRISC luego del análisis multivariado. La asociación entre la fuerza prensil y el riesgo de presentar DBT2 por FINDRISC no ha sido

informada previamente en poblaciones similares a la nuestra.

La fuerza prensil absoluta y la fuerza prensil ajustada por peso se relacionan inversamente con la presencia de factores de riesgo, como alteraciones del perfil lipídico,³⁰ sin vinculación con los niveles de glucosa. Existe una asociación entre el TAE (espesor ≥ 5 mm) y la mayor prevalencia de síndrome metabólico, hiperglucemia y elevación de la PCRus.³¹ Nuestros participantes con puntaje FINDRISC ≥ 15 tuvieron mayor espesor del TAE y menor fuerza prensil ajustada por el peso.

Es bien conocido que existe una asociación inversa entre la fuerza prensil y la mayor prevalencia de DBT2, por lo que se ha propuesto que la fuerza muscular disminuida puede servir como un posible marcador temprano de riesgo de DBT2,^{32,33} propuesta respaldada por los datos del presente

estudio y por el reporte de Liang *et al.*,³⁴ quienes observaron que sujetos sin DBT2 con fuerza prensil más baja e IMC ≥ 25 kg/m² presentaron mayor incidencia de diabetes mellitus.

El diseño transversal de nuestro estudio no establece causalidad, solo permite determinar asociaciones entre el TAE, la fuerza prensil y el puntaje FINDRISC. El número de participantes fue relativamente pequeño. Por otra parte, el ecocardiograma no es el método de elección para la evaluación del TAE; sin embargo, permite definir la verdadera grasa visceral del miocardio (como también lo determina la resonancia magnética cardíaca, considerada como método de referencia [*gold standard*]), lo que puede mejorar la estratificación de riesgo cardiometabólico de nuestros pacientes.^{35,36}

CONCLUSIONES

Este estudio, realizado en la República Dominicana, muestra por primera vez una asociación directa entre la fuerza prensil, el TAE y la escala FINDRISC para Latinoamérica.

Agradecimientos: A la Unidad de Riesgo Cardiometabólico del Instituto Médico Diagnóstico IMEDIX, de Santo Domingo Este, República Dominicana, por facilitarnos sus instalaciones para la realización de la presente investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neeland I-J, Ross R, Després J-P, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(9):715-725, 2019.
2. Bueno H, Rubén Hernández R, Hernández AV. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular en España: una revisión descriptiva. *Rev Esp Cardiol Supl* 8:53C-61C, 2008.
3. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 90(11):6300-6302, 2005.
4. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro-and anti-

inflammatory organ. *Horm Metab Res* 40:442-445, 2008.

5. Lima M, Iacobellis G. Grasa epicárdica: una nueva herramienta para la evaluación del riesgo cardiometabólico. *Hipertens Riesgo Vasc* 28:63-68, 2011.
6. Lima M. Epicardial fat: new cardiometabolic risk marker. *Avances Cardiol* 30(4):331-337, 2010.
7. Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GJ, Sartoni-D'Ambrosia G, Arbique D, Vongpatanasin W, et al. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. *Magn Reson Med* 49:417-423, 2003.
8. Christensen RH, Von Scholten BJ, Lehrskov L, Rossing P, Jørgensen PG. Epicardial adipose tissue: an emerging biomarker of cardiovascular complications in type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 11:1-16, 2020.
9. Xu L, Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization. *Adipocyte* 7(2):121-128, 2018.
10. McAninch EA, Fonseca TL, Poggioli R, Panos AL, Salerno TA, Deng Y, et al. Epicardial adipose tissue has a unique transcriptome modified in severe coronary artery disease. *Obesity* 23:1267-1278, 2015.
11. Christensen RH, Scholten BJ, Hansen CS, Jensen MT, Vilsbøll T, Rossing P, et al. Epicardial adipose tissue predicts incident cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 18:114, 2019.
12. Elsanhoury A, Nelki V, Kelle S, Linthout SV, Tschöpe C. Epicardial fat expansion in diabetic and obese patients with heart failure and preserved ejection fraction—A specific HFpEF phenotype. *Front Cardiovasc Med* 8:720690, 2021.
13. Powell-Wiley T-M, Poirier P, Burke L-E,

- Després J-P, Gordon-Larsen P, Lavie C-J, et al. Obesity and cardiovascular disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 143(21):e984-e1010, 2021.
14. Shaihov-Teper O, Ram E, Ballan N, Brzezinski BY, Naftali-Shani N, Masoud R, et al. Extracellular vesicles from epicardial fat facilitate atrial fibrillation. *Circulation* 143:2475-2493, 2021.
 15. Lindstrom J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk Score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 26:725-731, 2003.
 16. Lima-Martínez M, Colmenares L, Campanelli Y, Paoli M, Rodney M, Santos R, et al. Epicardial adipose tissue thickness and type 2 diabetes risk according to the FINDRISC modified for Latin America. *Clin Investig Arterioscler* 31(1):15-22, 2019.
 17. Aschner P, Nieto-Martínez R, Marin A, Ríos M. Validation of the FINDRISC score as a screening tool for people with impaired glucose regulation in Latin America using modified regional cut-off points for waist circumference. *Minerva Endocrinol* 37:114, 2012.
 18. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A Jr, Orlandini A, et al.; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study investigators. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet* 386(9990):266-273, 2015.
 19. Lopez-Lopez JP, Cohen DD, Ney-Salazar D, Martinez D, Otero J, Gomez-Arbelaez D, et al. The prediction of metabolic syndrome alterations is improved by combining waist circumference and handgrip strength measurements compared to either alone. *Cardiovasc Diabetol* 20(1):68, 2021.
 20. Kunutsor SK, Isiozor NM, Khan H, Laukkanen JA. Handgrip strength-A risk indicator for type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Diabetes Metab Res Rev* 37(2):e3365, 2021.
 21. Kunutsor SK, Voutilainen A, Laukkanen JA. Handgrip strength improves prediction of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Ann Med* 52(8):471-478, 2020.
 22. López-Jaramillo P, Calderón C, Castillo J, Escobar ID, Melgarejo E, Parra GA. Prediabetes in Colombia: Expert consensus. *Colomb Med* 48(4):191-203, 2017.
 23. Caraballo A. Manual de exploración clínica. 1era reimpresión de la 3era Edición, Editorial Consejo de Publicaciones de la Universidad de Los Andes, estado Mérida, Venezuela; 2005. Pp. 26-175.
 24. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 109:433-438, 2004.
 25. Yang GR, Yuan SY, Fu HJ, Wan G, Zhu LX, Bu XL, et al.; Beijing Community Diabetes Study Group. Neck circumference positively related with central obesity, overweight, and metabolic syndrome in Chinese subjects with type 2 diabetes: Beijing Community Diabetes Study 4. *Diabetes Care* 33(11):2465-2467, 2010.
 26. Amato M-C, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 33(4):920-922, 2010.
 27. Lopez-Jaramillo P, Cohen DD, Gómez-Arbeláez D, Bosch J, Dyal L, Yusuf S, Gerstein HC; for the ORIGIN Trial Investigators. Association of handgrip strength to cardiovascular mortality in pre-diabetic and diabetic patients: A subanalysis of the ORIGIN trial. *Int J Cardiol* 172:458-461, 2014.
 28. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society

of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1:1-64, 2018.

29. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 22:1311-1319, 2009.
30. Ramírez-Vélez R, Meneses-Echavez J, González-Ruiz K, Correa JE. Fitness muscular y riesgo cardio-metabólico en adultos jóvenes colombianos. *Nutr Hosp* 30(4):769-775, 2014.
31. Calabuig A, Barba J, Guembe MJ, Diez J, Berjón J, Martínez-Vila E, et al. Grasa epicárdica en la población general de mediana edad y su asociación con el síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol* 70(4):254-260, 2017.
32. Tarp J, Stole AP, Blond K, Grontved A. Cardiorespiratory fitness, muscular strength and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 62(7):1129-1142, 2019.
33. Hu S, Gu Y, Lu Z, Zhang Q, Liu L, Meng G, et al. Relationship between grip strength and prediabetes in a large-scale adult population. *Am J Prev Med* 56(6):844-851, 2019.
34. Liang X, Jiang CQ, Zhang WS, Zhu F, Jin YL, Cheng KK, et al. Association of a composite score of relative grip strength and timed up and go test with incident type 2 diabetes mellitus: Guangzhou Biobank Cohort Study. *Aging* (Albany NY) 13(14):18376-18391, 2021.
35. López-González A, García-Agudo S, Tomás-Salvá M, Vicente-Herrero M, Queimadelos-Carmona M, Campos-González I. FINDRISC Test: Relationship between cardiovascular risk parameters and scales in Spanish Mediterranean population. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 55(3):309-316, 2017.
36. Mamedov MN, Korneeva VN, Oynotkinova OS. Assessment of relationship between cardiovascular risk and risk of development of diabetes mellitus. *Kardiologija* 57(2):46-51, 2017.

Ácido bempedoico, ¿qué debemos conocer?

Bempedoic acid, what should we know?

Dr. Walter Masson¹

¹Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Miembro de la Sociedad Argentina de Lípidos, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

¿QUÉ ES Y CÓMO FUNCIONA EL ÁCIDO BEMPEDOICO?

El ácido bempedoico es un profármaco que inhibe la ATP citrato liasa (ACL), una enzima clave en la síntesis de colesterol (un paso previo a la acción de la HMG-CoA reductasa, enzima diana de las estatinas).¹ La conversión a la forma activa ocurre en el hígado y no en el músculo, ya que la enzima responsable de esta activación no se encuentra en el tejido muscular. Luego, como respuesta a la disminución de la síntesis de colesterol en el hepatocito, aumenta la producción de receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y con ello disminuyen los niveles de colesterol asociado con las LDL (LDLc). Es importante remarcar que el uso de ácido bempedoico se vincula, además, con una disminución de aproximadamente un 20% a 25% en los niveles de proteína C-reactiva (efecto antiinflamatorio).

¿CUÁL ES SU EFICACIA LIPÍDICA?

La eficacia lipídica del ácido bempedoico se ha probado en múltiples ensayos clínicos, la mayoría de ellos pertenecientes a el programa de estudios *Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-Inhibiting Regimen* (CLEAR).² En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o hipercolesterolemia familiar, tratados la mayoría de ellos con estatinas de intensidad moderada o alta, los estudios CLEAR Wisdom y CLEAR Harmony mostraron una reducción en los niveles de LDLc de aproximadamente 17% a 18% a las 12 semanas.^{3,4} Por otro lado, en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia familiar o en prevención primaria, pero que no estaban tratados

con estatinas o recibían estatinas de baja intensidad o bajas dosis, los estudios CLEAR Serenity y CLEAR Tranquility mostraron una reducción aproximada del 21% al 28% en los niveles de LDLc a las 12 semanas.^{5,6}

¿QUÉ DEBEMOS CONOCER SOBRE SU SEGURIDAD?

Un metanálisis previamente publicado no mostró mayor riesgo de efectos adversos musculares con el uso de ácido bempedoico.⁷ El hecho de que el fármaco es un profármaco que no puede activarse en el tejido muscular explicaría este punto. Asimismo, los datos iniciales sugieren que el empleo de ácido bempedoico reduce el riesgo de aparición o empeoramiento de la diabetes (en contraste con lo observado con las estatinas).⁸ Por el contrario, se registró más frecuentemente una elevación en los niveles séricos de ácido úrico y creatinina.

Esto se explicaría, en principio, por la acción competitiva sobre transportadores específicos en el riñón. Clínicamente, el primer efecto es significativo, ya que también se ha reportado mayor número de episodios de gota. En el caso del aumento de la creatinina, no hay datos que asocien el uso de ácido bempedoico con eventos renales clínicos significativos. Del mismo modo, algunos informes muestran elevaciones leves a moderadas de las transaminasas, aunque su incidencia es baja y su alcance clínico poco significativo. Finalmente, con una frecuencia mucho más baja, se ha reportado la ruptura de tendones. Esto último no se verificó en el estudio recientemente publicado CLEAR OUTCOMES, aunque sí se observó un aumento de la coleditiasis, efecto adverso no comunicado hasta entonces.⁹

¿BAJAR EL LDLc CON ÁCIDO BEMPEDOICO SE ASOCIA CON MENOS RIESGO CARDIOVASCULAR?

Antes de conocerse los resultados del estudio CLEAR OUTCOMES, una investigación de aleatorización mendeliana mostró que las variantes genéticas que “imitan” el efecto del ácido bempedoico (menor función de la ACL) y las estatinas (menor función de la HMG-CoA reductasa) reducirían los niveles séricos de LDLc por un mecanismo de acción parecido, vinculándose con efectos similares sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular.¹⁰ Por cada disminución de 10 mg/dl en el nivel de LDLc asociado con la ACL, se observó una reducción del 17.7% en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y del 19.4 % en el riesgo de infarto de miocardio. Además, un modelo de simulación recientemente publicado mostró que la combinación de ácido bempedoico más ezetimibe, en comparación con el uso de ezetimibe como monoterapia, en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica que no alcanzan el objetivo de LDLc con la máxima dosis de estatinas, predice una reducción incremental de los eventos cardiovasculares.¹¹ Es indudable que la mayor evidencia hasta la fecha sobre el beneficio cardiovascular del ácido bempedoico surge del ensayo clínico CLEAR OUTCOMES (n = 13 970, mediana de seguimiento: 40.6 meses).⁹ Este estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, incluyó pacientes de 18 a 85 años, con alto riesgo cardiovascular (sujetos con antecedentes cardiovasculares o individuos en prevención primaria con alto riesgo cardiovascular), intolerantes a las estatinas (2 o más estatinas en cualquier dosis o una estatina en cualquier dosis y no estar dispuesto a intentar una segunda estatina). Es importante aclarar que una pequeña proporción de sujetos recibió dosis mínimas de estatinas (23%), y que la proporción de participantes que recibió ezetimibe fue llamativamente baja (11% a 12%). El criterio de valoración primario fue una combinación de 4 eventos: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y revascularización coronaria. El nivel promedio basal de LDLc fue de 139 mg/dl en ambos grupos. Después de 6 meses, la reducción del LDLc fue mayor con el ácido bempedoico que con el placebo (diferencia: 29.2 mg/dl, 21.1%). La incidencia del criterio de valoración primario

fue un 13% menos en el grupo que recibió ácido bempedoico, en comparación con el grupo placebo, con una diferencia estadísticamente significativa. El beneficio se observó también al evaluar la incidencia de infarto de miocardio fatal o no fatal y de revascularización coronaria, sin registrarse efectos significativos sobre el accidente cerebrovascular, la muerte cardiovascular o la muerte por cualquier causa.

¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES PARA EL USO DE ÁCIDO BEMPEDOICO EN LA ACTUALIDAD?

El ácido bempedoico y la combinación de dosis fija con ezetimibe fueron aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos en 2020, y están indicados como complemento de la dieta y de las estatinas para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad cardiovascular establecida, que requieren una reducción adicional del LDLc.¹² Asimismo, la *European Medicines Agency* (EMA) ha recomendado la aprobación del ácido bempedoico, solo o en combinación con ezetimibe, para tratar adultos con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta.¹³ Un reciente documento de consenso sobre el uso de terapias no estatinas realizado por el *American College of Cardiology* (ACC) ha brindado recomendaciones sobre el uso del ácido bempedoico en la práctica clínica habitual.¹⁴ El documento establece que, en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, el empleo del ácido bempedoico podría considerarse cuando no se cumple el objetivo de LDLc a pesar del correcto tratamiento con estatinas, y luego de evaluar otras opciones, como el ezetimibe o los inhibidores de la PCSK9. Dicha recomendación también aplica para los pacientes en prevención primaria con niveles de LDLc muy elevados (> 190 mg/dl). Por otro lado, se recomienda utilizar ácido bempedoico como segunda línea de tratamiento junto al inclisiran, en los pacientes intolerantes a las estatinas con enfermedad cardiovascular o valores de LDLc > 190 mg/dl. Finalmente, dicho documento recomienda considerar el ácido bempedoico como tercera línea de tratamiento (luego de la primera línea de tratamiento con ezetimibe o inhibidores de la PCSK9 y de la segunda línea de tratamiento con

resinas de intercambio iónico), en los pacientes intolerantes a las estatinas, con o sin diabetes, en prevención primaria y niveles de LDLc no tan elevado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruscica M, Banach M, Sahebkar A, Corsini A, Sirtori CR. ETC-1002 (Bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from preclinical studies to phase 3 trials. *Expert Opin Pharmacother* 20:791-803, 2019.
2. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, Cho L, Grobbee DE, Kastelein JJ, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J* 235:104-112, 2021.
3. 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.
4. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 380:1022-1032, 2019.
5. Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, Catapano AL, Laufs U, Stroes ESG, et al. Long-term safety and efficacy of bempedoic acid in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and/or heterozygous familial hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony open-label extension study). *Am J Cardiol* 174:1-11, 2022.
6. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 8:e011662, 2019.
7. Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A, Molinero G. Effect of bempedoic acid on atherogenic lipids and inflammation: A meta-analysis. *Clin Investig Arterioscler* 33:117-126, 2021.
8. Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A, Masson G, Molinero G. Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 168:108369, 2020.
9. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 388:1353-1364, 2023.
10. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, Ference TB, Burgess S, Neff DR, et al. Mendelian randomization study of ACLY and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 380:1033-1042, 2019.
11. McQueen RB, Baum SJ, Louie MJ, Sasiela WJ, Bilitou A, Shah H, et al. Potential cardiovascular events avoided with bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination compared with ezetimibe alone in patients with atherosclerotic cardiovascular disease taking maximally tolerated statins. *Am J Cardiovasc Drugs* 23:67-76, 2023.
12. New Lipid-Lowering Drug Earns FDA Approval. 2020. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/925580>. [Consultado 15 noviembre 2022].
13. EMA Panel Backs Bempedoic Acid Alone and With Ezetimibe. 2020. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/924631>. [Consultado 15 noviembre 2022].
14. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Covington AM, DePalma SM. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 80:1366-1418, 2022.

Hipertrigliceridemias graves en pediatría: una alerta para aplicar el diagnóstico en cascada invertida

Severe hypertriglyceridemias in pediatrics: a warning to apply reverse cascade diagnosis

Dra. Silvina Cuartas¹, Dra. María E. Pérez Torre², Dra. Virginia Bañares³

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

²Médica pediatra. Experta en Lípidos (SAL). Coordinadora Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

³Investigadora Superior, Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán", Ciudad de Buenos Aires, Argentina

INTRODUCCIÓN

La hipertrigliceridemia (HTG) es una alteración que aparece, con frecuencia, estrechamente asociada con la presencia de obesidad y diabetes. También puede ser provocada por mutaciones que conducen a formas graves desde la infancia, como el síndrome de quilomicronemia familiar (SQF), un trastorno autosómico recesivo poco frecuente que causa una importante elevación de los triglicéridos (TG).¹ La forma grave se define por valores > 885 mg/dl, y la muy grave con > 1770 mg/dl.²

La acumulación de quilomicrones en el plasma más allá del período posprandial es un hecho patológico secundario a la falta de actividad parcial o completa de la lipoproteinlipasa (LPL), que puede conducir a episodios recurrentes de dolor abdominal y pancreatitis aguda. Esta enzima hidroliza los TG de las lipoproteínas y los descompone en ácidos grasos libres a nivel del tejido adiposo y muscular, para lo cual necesita cofactores: el factor de maduración de la lipasa 1 (LMF-1) y la proteína 1 de unión a lipoproteína de alta densidad anclada (GPIHBP1). Además, para volverse completamente funcional requiere unirse a la apolipoproteína C2 (apoC2) y esto, está favorecido por la apoA5, mientras que la apoC3 actúa como un inhibidor de sus funciones.¹ La actividad parcial o nula de la LPL se debe a la

presencia de variantes genéticas de pérdida de función en ambos alelos de alguno de los genes de estas cinco proteínas.

Se denomina cascada invertida o ascendente cuando el estudio de los progenitores se inicia a partir de un niño con hiperlipidemia, lo cual facilita el diagnóstico en sus familiares.³ Aunque diferentes guías recomiendan considerarlo, en la práctica clínica generalmente resulta un recurso poco utilizado.

El objetivo de este trabajo es destacar la importancia de aplicar la cascada invertida en niños con hipertrigliceridemias (HTG) graves.

CASO CLÍNICO

Se presenta un niño de 9 años que fue derivado por su pediatra al consultorio especializado de lípidos por tener niveles de TG de 716 mg/dl, colesterol total (CT) de 185 mg/dl, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) de 120 mg/dl, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) de 37 mg/dl, glucemia de 109 mg/dl, tirotrópina (TSH) de 4.58 μ UI/ml y vitamina D de 23.8 ng/dl. Presenta sobrepeso, con un índice de masa corporal (IMC) de 26.32 kg/m² (peso: 54.5 kg y talla: 144 cm), perímetro de cintura de 88 cm e índice de cintura/talla de 0,61. En un período breve

Correspondencia:

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

Las autoras no declaran conflictos de interés.

de 3 meses el paciente respondió rápidamente a las recomendaciones y cambio de hábitos, con aporte de vitamina D y limitación del consumo de fructosa industrial e hidratos de carbono simples. De igual manera, a pesar de descender rápidamente

los valores a 112 mg/dl en 60 días, debido a la presencia de un nivel de TG inicial muy elevado se investigaron los antecedentes familiares. El padre (38 años) refirió tres determinaciones consecutivas con valores > 1000 mg/dl, al igual que su hermano (tío del niño) de 42 años, y ambos cursaron un episodio de pancreatitis con dolor abdominal recurrente (Tabla 1). Se aplicó el puntaje de Moulin, basado en características clínicas y resultados paraclínicos para el diagnóstico de SQF,⁴ obteniéndose un puntaje de 10 para el padre y 11 para el tío; ambos puntajes los ubica en la categoría “muy probable” del puntaje (Tabla 2).

Tabla 1. Cuantificación del puntaje de Moulin en el padre y el tío del niño.

Puntuación	Factores clínicos y de laboratorio a considerar	Padre (38 años)	Tío (42 años)	
+ 5	TG > 885 mg/dl en tres análisis consecutivos.	+ 5	+ 5	
+1	> 1750 mg/dl en un solo análisis	+ 1	+ 1	
Resta 5	TG previos < 175 mg/dl	(-) 1		
+ 1	Sin factores secundarios (excepto embarazo)			
+ 1	Antecedente de pancreatitis	+ 1	+ 1	
+ 1	Dolor abdominal recurrente sin causa clara	+ 1	+ 1	
+1	Sin antecedente de dislipidemia combinada familiar	+ 1	+ 1	
+ 1	Hiporrespuesta (< 20%) al tratamiento	+ 1	+ 1	
+1	Comienzo de los síntomas	+ 1	+ 1	
+2				< 40 años
+3				< 20 años
	< 10 años			
> 10 (*)		10	11	

TG, triglicéridos.

* Un valor igual o mayor de 10 se clasifica como “muy probable”.

Adaptado de Ariza et al.⁵

Tabla 2. Características clínicas, antropométricas y de laboratorio de los pacientes.

Características clínicas y de laboratorio	Padre (38 años)	Tío (42 años)
Edad (años)	38	42
Peso (kg)	94	105
Talla (m)	1.69	1.70
IMC (kg/m ²)	32.9	36.3
Rango mayor de TG	1000 a 2500 mg/dl	1000 a 2500 mg/dl
Medicación	Fenofibrato Omega-3	Fenofibrato
Calor mínimo de TG con medicación	< 200 mg/dl	< 500 mg/dl
Dolor abdominal recurrente	Sí	Sí
Pancreatitis	Sí	Sí
Xantomas eruptivos	Refiere brotes cutáneos recurrentes	No

TG, triglicéridos.

Debido a estos datos de relevancia se solicitó el estudio genético en el padre, con un panel para SQF que incluye los genes *LPL*, *LMF1*, *GPIHBP1*, *APOA5* y *APOC2*, a partir de una muestra de saliva y la firma del consentimiento informado correspondiente, en el marco de la campaña para detección de esta enfermedad, que realiza la Sociedad Argentina de Lípidos. Se identificó una variante en el gen *APOA5*, c.327dup p.(Tyr110LeufsTer158), corrimiento en el marco de lectura, en heterocigosis, no reportada en Clin Var, dbSNP rs1470257190, cuya clasificación clínica –aplicando los criterios del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) 2015– resulta posiblemente patogénica. Esta variante se produce por la duplicación de una citosina en la posición 327 del gen *APOA5*, que generaría en la proteína un corrimiento en el marco de lectura a partir del aminoácido en la posición 110; allí, una tirosina (Tyr) es reemplazada por una leucina (Leu) y 158 aminoácidos más adelante se genera un codón *stop* y la terminación temprana de la proteína resultante (la proteína apoA5 tiene 366 aminoácidos de longitud). Esta variante fue descrita previamente en un paciente con SQF, junto a otra variante en el mismo gen.⁵ También se observó la presencia de un polimorfismo de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) en el gen *APOA5*, la variante común c.56C>G p.(Ser19Trp), en heterocigosis. Esta variante polimórfica se asocia con valores más elevados de TG en distintas poblaciones.⁶ El estudio se realizó también en el tío del niño, obteniéndose el mismo resultado.

DISCUSIÓN

La detección de niveles elevados de lipoproteínas en niños (tanto hipercolesterolemia como HTG)

debe motivar el estudio de los familiares adultos en primer y segundo grado, lo que se denomina cribado en cascada inversa.

Las personas con concentraciones elevadas de TG presentan riesgo de pancreatitis aguda,⁷ como sucedió con los familiares del niño, pero también se considera un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, por lo que su detección temprana y tratamiento oportuno resultan de vital importancia. Ambos pacientes presentaban obesidad (IMC: 32 y 36 kg/m²), con consumo excesivo de hidratos de carbono y azúcares simples. El estudio genético puso de manifiesto la presencia de una variante probablemente patogénica en heterocigosis en el gen *APOA5*; con este resultado no se confirma que se trate de un caso con una forma monogénica de HTG, o SQF. Una limitación de este estudio es que no se realizó el análisis de variaciones del número de copias (CNV, *copy number variations*) o de deleciones en los genes y no se incluyeron las regiones promotoras, por lo que hay que tener presente que podría existir alguna deleción que no se haya detectado o una variante en alguna zona no evaluada. Cabe señalar que el SQF tiene un patrón de herencia recesivo, por lo que se espera que se presente solo en una generación y que los progenitores sean portadores sanos de las variantes que porta el afectado. En esta familia hay HTG en dos generaciones al menos y respuesta al tratamiento, en concordancia con un origen multifactorial. La combinación de una variante rara patogénica en heterocigosis y el polimorfismo *APOA5* p.S19W en heterocigosis se describió previamente en trabajos de HTG grave, incluso se observaron discrepancias en los niveles de actividad de LPL, ya que algunos casos mostraron actividad disminuida y otros normal; si bien no se conoce si ambas variantes estaban en *cis* o en *trans*, se manifiesta la complejidad de la herencia y la variabilidad fenotípica que podría corresponder a interacciones gen-gen o gen ambiente.⁸ Es importante señalar que como las formas monogénicas y poligénicas pueden coexistir, siempre es apropiado realizar el estudio genético en la familia.

El gen *APOA5* es un determinante importante de las concentraciones plasmáticas de TG por su papel en la activación de la LPL y por inhibición de la producción hepática de colesterol asociado con

lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc).¹ El SNP identificado en el gen *APOA5* se relaciona con valores elevados de TG y contribuiría a una herencia de origen poligénico multifactorial.

Se estima que alrededor del 4% de la población general sufre algún trastorno heredado del metabolismo de las lipoproteínas, que cobran mayor expresión fenotípica cuando se asocian con factores ambientales (dieta, sedentarismo, tabaquismo, entre otros). La pancreatitis es la complicación clínica más frecuente, grave y característica del síndrome de quilomicronemia multifactorial.⁹ El mecanismo fisiológico sería provocado por la acumulación de TG en los capilares pancreáticos, hidrolizados por acción de la lipasa pancreática, lo que origina acumulación de ácidos grasos libres y citotoxicidad.¹

En esta oportunidad, la identificación de estos casos surgió a partir de la detección de un niño con TG > 700 mg/dl, rodeado de estímulos alimentarios poco saludables; inferimos que esto pudo haberse combinado, también, con la presencia de factores de riesgo genético que contribuyeron a una herencia multifactorial y poligénica, esto coincide con la adecuada y rápida respuesta del paciente a las medidas indicadas y posiciona a la educación nutricional como la principal herramienta para modificar en forma positiva el entorno familiar. Resulta esencial promover la ingesta de alimentos funcionales y fomentar la actividad física desde el equipo de salud, por medio de una tarea comprometida e interdisciplinaria.

Solicitar estudios genéticos no resulta sencillo e implica un alto costo; en este caso, el panel de genes pudo realizarse en el marco de la campaña de detección gratuita de SQF. No obstante, es importante tener en cuenta que el diagnóstico puede inferirse ante la presencia de niveles elevados de TG, por la sintomatología clínica y por la aplicación de puntaje de Moulin. La confirmación genética permite mayor conciencia de enfermedad y mejora la adhesión al tratamiento.

Ante la sospecha diagnóstica de quilomicronemia se debe extremar el aporte de grasas e iniciar la dieta hipolipemiente. Es importante investigar las HTG familiares, principalmente cuando aparecen en varios de los integrantes de una familia o cuando se observan

niveles > 500 mg/dl, lo que implica la presencia de un componente genético que aumenta la susceptibilidad a los factores del entorno. La forma multifactorial es la más frecuente y se ha estimado una prevalencia de 1/600 en la población general; requiere una predisposición genética que altere el metabolismo de los TG y la presencia de factores precipitantes que afecten negativamente la depuración plasmática y la saturación de la cascada lipolítica.⁹

Es importante destacar que no todos los pacientes con predisposición genética para síndrome de quilomicronemia multifactorial lo desarrollarán. En el caso de estos pacientes, presentaban obesidad, con IMC > 30 kg/m² y, eventualmente, el consumo de alcohol o medicación (como corticoides u otros) podrían haber intervenido como causas precipitantes. Según Masson y col., las causas más frecuentes son la coexistencia de diabetes y obesidad.¹⁰

Actualmente ambos pacientes cumplen una dieta muy baja en grasas –con adecuada suplementación de vitaminas liposolubles–, tratan de evitar el consumo de alcohol, reciben fibratos y ácidos grasos omega-3, con respuesta variable. El niño registró HTG grave, influenciado por el peso y el tipo de alimentación mencionado; si bien ha tenido una buena respuesta inicial, los niveles de TG tienden a incrementarse cuando desordena sus hábitos.

CONCLUSIONES

Los valores de TG > 500 mg/dl en niños y adolescentes obligan a identificar otros familiares con HTG grave. Aplicar esta estrategia en forma sistemática permite identificar pacientes afectados sin tratamiento o subtratados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Molina de Salazar D, Villar-Moya R, Villar-Henríquez M, Murillo-Aranguren C. Hipertrigliceridemia grave y síndrome de quilomicronemia familiar: una revisión de la literatura reciente. *Rev Colomb Cardiol* 28(3), 2021.
2. Laufs U, Parhofer K, Ginsberg H, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 41:99-109, 2020.
3. Marimón Blanch C, Feliu Rovira A, Rodríguez Borjabad C, Ibarretxe Gerediaga D, Porcar Cardona I, Masana Marín L, et al. Hipercolesterolemia familiar: cribado, diagnóstico y tratamiento en la infancia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 7(1):38-47, 2016.
4. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalù A, Noto D, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome: Expert panel recommendations and proposal of an “FCS score.” *Atherosclerosis* 275:265-272, 2018.
5. Ariza M, Rioja J, Ibarretxe D, Camacho A, Díaz-Díaz J, Mangas A, et al. Spanish Dyslipidemia Registry. Molecular basis of the familial chylomicronemia syndrome in patients from the National Dyslipidemia Registry of the Spanish Atherosclerosis Society. *J Clin Lipidol* 12(6):1482-92e3, 2018.
6. Martinelli N, Trabetti E, Bassi A, Girelli D, Friso S, Pizzolo F, et al. The -1131 T>C and S19W APOA5 gene polymorphisms are associated with high levels of triglycerides and apolipoprotein C-III, but not with coronary artery disease: an angiographic study. *Atherosclerosis* 191(2):409-417, 2007.
7. González Benítez S, Feria Díaz G, Valdés Cabodevilla R, Panchana Yance Stalin F, Jara Rodas I. Hipertrigliceridemia: clasificación, riesgo cardiovascular y conducta terapéutica. *Correo Científico Médico* 24(2):701-719, 2020.
8. Di Filippo M, Marçais C, Charrière S, Marmontel O, Broyer M, Delay M, 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(5):e96482, 2014.
9. Chait A, Eckel RH. The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial: a narrative review of causes and treatment. *Ann Intern Med* 170:626-634, 2019.
10. Masson W, Rossi E, Siniawski D, Damonte J, Halsband A, Barolo R, et al. Hipertrigliceridemia grave. Características clínicas y manejo terapéutico. *Clin Invest Arterioscl* 30:217-223, 2018.

Contribución de las lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen intestinal al riesgo residual en pacientes con diabetes tipo 2 en terapia con estatinas

Contribution of intestinal triglyceride-rich lipoproteins to residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in individuals with type 2 diabetes on statin therapy

Dr. Juan Patricio Nogueira^{1,2}

¹ Centro de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo (CIENM), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

² Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica

El trabajo publicado por Marja-Riitta Taskinen y col.¹ tiene como objetivo principal valorar la asociación entre los niveles de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) de origen intestinal con el riesgo residual, en un grupo de 11 pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) en tratamiento con estatinas, en comparación con un grupo de 11 individuos sin diabetes. Cada grupo estaba apareado por edad, índice de masa corporal, sexo y tratamiento con estatinas de alta potencia. Los pacientes con DBT2 recibían dosis estables de metformina. Se evaluó la cinética posprandial de la apolipoproteína B (apoB) 48 en las fracciones de quilomicrones (QM), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) 1 y VLDL2; la cinética de la apoB-100 en las fracciones de VLDL1, VLDL2, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL), junto con la cinética de los triglicéridos (TG) en las fracciones de QM, VLDL1 y VLDL2. El análisis de las fracciones fue realizado en ayunas y 8 horas después de un desayuno de 927 kcal, con 68 g de grasa, 63 g de carbohidratos y 40 g de proteínas. Si bien no se encontraron alteraciones significativas en las fracciones de VLDL, se registró un aumento de la síntesis de apoB-48-QM en el grupo con DBT2, tanto en ayunas como en el período posprandial, en comparación con el grupo de pacientes sin DBT2: 64 mg/día y 556 mg/día vs. 45 mg/día y 446 mg/día, respectivamente ($p < 0.01$). Además, se verificó mayor síntesis de apoB-48-VLDL1 en los individuos

con DBT2, en comparación con los sujetos sin DBT2 (26 mg/día vs. 13 mg/día; $p < 0.01$). En el mismo sentido, hubo mayor síntesis de apoB-48-VLDL2 en los pacientes con DBT2, frente a los sujetos sin DBT2 (88 mg/día vs. 39 mg/día; $p < 0.01$). En lo que respecta al catabolismo, se encontró mayor catabolismo de apoB-48-QM en los pacientes con DBT2, en comparación con aquellos sin DBT2 (5.6 pools/día vs. 1 pool/día; $p < 0.01$). En cambio, hubo una disminución de la depuración de la apoB-48-VLDL1 en individuos con DBT2, frente a aquellos sin DBT2 (10 pools/día vs. 45 pools/día; $p < 0.01$); además, se encontró disminución de la depuración de la apoB-48-VLDL1 en pacientes con DBT2, en comparación con los individuos sin DBT2 (12 pools/día vs. 58 pools/día; $p < 0.01$).

Dado que los ensayos clínicos revelan un riesgo residual considerable en personas con DBT2 con tratamiento reductor de lípidos combinado o con estatina, los resultados del presente estudio destacan la importancia de enfocarse en el procesamiento de lipoproteínas intestinales.² Es decir, en pacientes con DBT2 con buen control glucémico y en tratamiento con estatinas, persisten las anomalías en la cinética de la apoB-48, lo cual permite explicar el riesgo residual, especialmente en individuos con niveles normales de TG plasmáticos en ayunas. Es notable que en esta investigación persistiera mayor producción de apoB-48 en el grupo de participantes

con DBT2, a pesar de que las tasas de síntesis de apoB-100 de las VLDL fueron prácticamente las mismas que en los participantes de control. Este trabajo demuestra mayor sensibilidad a la acción de la insulina mediante la producción de lipoproteínas apoB-48 en el intestino, en comparación con la apoB-100-VLDL y la vía de secreción hepática; lo mismo sucede con las hormonas intestinales, como las incretinas, que influyen y modifican la acción de la insulina.³ Estos resultados permitirían explicar lo encontrado en otros ensayos clínicos, como el estudio REDUCE-IT, en el que la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica no se relacionó con el nivel de TG plasmáticos en ayunas, y se han sugerido otros mecanismos de beneficio.⁴ Sin embargo, es evidente a partir de estudios cinéticos, que una dosis alta de ácido eicosapentaenoico (EPA) puede reducir sustancialmente la producción de lipoproteínas que contienen apoB-48 en el intestino.⁵ Estudios recientes han demostrado que los agonistas de los receptores del péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1), como la liraglutida, en dosis farmacológicas inhiben la producción de QM que contienen apoB-48.⁶ En resumen, la evaluación de la cinética de las LRT-apoB-48 reveló que las anomalías de las LRT intestinales en pacientes con DBT2 están presentes, incluso en aquellos que recibían terapia con estatinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taskinen MR, Matikainen N, Björnson E, Söderlund S, Inkeri J, Hakkarainen A, et al. Contribution of intestinal triglyceride-rich lipoproteins to residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in individuals with type 2 diabetes on statin therapy. *Diabetologia*, 2023.
2. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, Granowitz CB, Fazio S. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol. *Diabetes Obes Metab* 21:366-371, 2019.
3. Dash S, Xiao C, Morgantini C, Lewis GF. New insights into the regulation of chylomicron production. *Annu Rev Nutr* 35:265-294, 2015.
4. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 40:1135-1147, 2020.
5. Wong AT, Chan DC, Barrett PH, Adams LA, Watts GF. Effect of omega-3 fatty acid ethyl esters on apolipoprotein B-48 kinetics in obese subjects on a weight-loss diet: a new tracer kinetic study in the postprandial state. *J Clin Endocrinol Metab* 99:E1427-1435, 2014.
6. Taskinen MR, Björnson E, Matikainen N, Söderlund S, Pietiläinen KH, Ainola M, et al. Effects of liraglutide on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 23:1191-1201, 2021.

Estudio REPRIEVE

REPRIEVE study

Dr. Ricardo Horacio Rey

Jefe de Lípidos, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA). Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El estudio *Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection* (REPRIEVE) es una investigación de fase III, aleatorizada, que comparó pitavastatina 4 mg diarios *versus* placebo.¹ El ensayo incluyó a 7769 pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (que estaban recibiendo terapia antirretroviral), con riesgo bajo a moderado de enfermedad cardiovascular. El criterio de valoración primario fue la aparición de un evento cardiovascular adverso mayor, definido como la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, isquemia arterial periférica, revascularización o muerte por una causa indeterminada.

La mediana de edad de los participantes fue 50 años. Por otro lado, la mediana del recuento de CD4 fue de 621 células/mm³ (rango intercuartílico, 448 a 827) y el valor de ARN del VIH estuvo por debajo de la cuantificación en el 87.5% de los sujetos. El seguimiento fue de 5.1 años (se suspendió antes de lo planificado por la eficacia demostrada por la pitavastatina 4 mg). La incidencia de un evento cardiovascular mayor fue de 4.81 por 1000 años/persona en el grupo de pitavastatina y de 7.32 por 1000 años/persona en el grupo placebo (índice de riesgo, 0.65; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.48 a 0.90; $p = 0.002$). La prevalencia de diabetes mellitus fue del 5.3% en el grupo de pitavastatina y del 4% en el grupo placebo (tasa de incidencia de 1.35, IC 95%: 1.09 a 1.66). Los síntomas musculares ocurrieron en el 2.3% y el 1.4%, respectivamente (tasa de incidencia de 1.74, IC 95%: 1.24 a 2.45).

COMENTARIOS

Las personas con VIH tienen 1.5 a 2 veces más probabilidad de sufrir un infarto de miocardio en comparación con las personas con un perfil similar de riesgo cardiovascular no infectadas.^{1,2} También se ha demostrado un aumento de las placas no calcificadas y de alto riesgo (placas vulnerables) en este grupo de enfermos.³⁻⁵ Además, los sujetos con VIH tienen mayor activación del sistema inmunitario y un estado proinflamatorio relacionado con el virus, que favorece la aparición temprana de aterosclerosis. Esto lleva al desarrollo de enfermedad de las arterias coronarias, incluso en personas jóvenes con bajo riesgo cardiovascular evaluado con las escalas tradicionales.^{6,7}

El estudio REPRIEVE es un ensayo fundamental, porque ha demostrado que el tratamiento con pitavastatina reduce los eventos vasculares mayores en sujetos infectados por VIH con riesgo cardiovascular bajo a moderado, con tolerancia aceptable de la estatina.

En este trabajo no se investigaron los mecanismos por los cuales se alcanzó este importante beneficio clínico. Quedará para futuros subestudios en esta población determinar si el efecto se debió a la disminución del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), a la reducción de los parámetros de inflamación o a la combinación de ambos efectos.

Desde el punto de vista del abordaje clínico, esta investigación avala la utilización de pitavastatina en dosis de 4 mg (dosis máxima recomendada),

para prevenir los eventos vasculares en sujetos con infección por VIH, una población que tiene un demostrado aumento del riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni M, Fichtemaum C, Umbleja T, Aberg J, et al.; REPRIEVE Investigators. Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection. *N Engl J Med* 389:687-699, 2023.
2. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon S. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2506-2512, 2007.
3. Freiberg M, Chang C, Kuller L, Skanderson M, Lowy E, Kraemer K, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 173:614-22, 2013.
4. Lo J, Abbara S, Shturman L, Soni A, Wei J, Rocha-Filho J, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS* 24:243-53, 2010.
5. Zanni MV, Abbara S, Lo J, Wai B, Hark D, Marmarelis E, Grinspoon S. Increased coronary atherosclerotic plaque vulnerability by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS* 27:1263-1272, 2013.
6. Miller PE, Haberlen SA, Metkus T, Rezaeian P, Palella F, Kingsley L, et al. HIV and coronary arterial remodeling from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Atherosclerosis* 241:716-22, 2015.
7. Stein JH, Hsue PY. Inflammation, immune activation, and CVD risk in individuals with HIV infection. *JAMA* 308(4):405-406, 2012.
8. Zanni MV, Grinspoon SK. HIV-specific immune dysregulation and atherosclerosis. *Curr HIV/AIDS Rep* 9:200-205, 2012.

ESTIMADOS EDITORES:

Tengo el agrado de dirigirme a Uds. con relación al excelente aporte escrito por los Dres. Lavalle Cobo, Destaville y Corral, "Colesterol remanente y riesgo cardiovascular: ¿dónde estamos parados?", publicado en el Vol. 7(2):44-48, 2023 de esta revista.

Es sumamente relevante tener presente cuáles son las partículas lipoproteicas que conforman el conjunto de "lipoproteínas aterogénicas" más allá de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y que pueden explicar, en muchos casos, el riesgo cardiovascular residual desde el punto de vista lipídico. Las lipoproteínas remanentes (RLP) y la lipoproteína(a) se suman a las LDL (y sus subclases) conformando el conjunto de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (apoB). Las RLP son productos en diferentes estadios de degradación de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) secretada por el hígado y, eventualmente, de los quilomicrones en situación posprandial. Se destaca, tal como fue expresado en el artículo, que a lo largo del día, un tercio del colesterol circulante se encuentra transportado por las RLP.

Las RLP pueden cuantificarse por su contenido en colesterol por métodos especializados, no accesibles a todos los laboratorios, como la cromatografía de inmunoabsorción desarrollada por Nakajima y col.¹ El cálculo que los autores detallan en su artículo [colesterol total - (LDLc

+ HDLc)] fue validado por el mismo Nakajima, demostrando una excelente correlación en un amplio rango.² Si bien algunos especialistas optan por utilizar solo el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (no HDL) dado que captura a todas las lipoproteínas aterogénicas, la estimación del RLPc es específica para las RLP, cobrando mayor importancia cuando la lipoproteína(a) se encuentra en niveles bajos y cuando el contenido de colesterol acarreado por las LDL también es reducido. En esos casos, la mayor contribución al colesterol no HDL lo brindan las RLP. A modo de ejemplo, hemos observado un aumento del RLPc en el hipotiroidismo subclínico, aun cuando las pacientes no presentaban LDLc elevado.³ Los autores describen adecuadamente una serie de evidencias robustas que demuestran el rol del RLPc como factor independiente de riesgo y asociado con eventos cardiovasculares adversos mayores, y brindan con certeza las estrategias de tratamiento que impactan en la reducción de las lipoproteínas con apoB, entre ellas las RLP.

Asimismo, el artículo discute los posibles mecanismos por los cuales las RLP presentan potencialidad aterogénica, lo cual me motiva a reforzar el concepto que han descripto de la acción proinflamatoria de las RLP, el cual ocurre, en gran parte, a través de los ácidos grasos liberados por acción de la lipoproteinlipasa (LPL) en la pared arterial. Recientemente, Doi y col.

demonstraron una correlación estrecha entre la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCRhs) –como indicador de inflamación de bajo grado– y el RLPc, significativamente superior a la correlación entre la PCRhs y el LDLc, postulando que la conjunción entre el aumento de RLPc y de PCRhs confiere mayor riesgo de infarto de miocardio, enfermedad vascular aterosclerótica y mortalidad por todas las causas, en comparación con cualquiera de estos dos factores en forma individual.⁴ Para complementar este concepto se recomienda la revisión publicada por autores finlandeses acerca de los mecanismos por los cuales las RLP contribuyen a la aparición de lesiones ateroscleróticas, y resaltan las diferencias en la aterogenicidad con las LDL.⁵

En conclusión, comparando partícula por partícula y sus efectos sobre la pared arterial, las RLP son iguales o más aterogénicas que las LDL.

Dra. Laura Schreier

*Profesora Titular Consulta;
Investigadora en Laboratorio de
Lípidos y Aterosclerosis, Hospital
de Clínicas, Facultad de Farmacia y
Bioquímica, Universidad de Buenos
Aires, Ciudad de Buenos Aires,
Argentina.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Wikisnki R, López G, Schreier L. Lipoproteínas ricas en triglicéridos y riesgo cardiovascular residual. Acta Bioq Clin Latinoam 56:427-432, 2022.

2. Nakajima K, Nakano T, Moon HD, Nagamine T, Stanhope KL, Havel PJ, Warnick GR. The correlation between TG vs remnant lipoproteins in the fasting and postprandial plasma of 23 volunteers. *Clin Chim Acta* 404:124-127, 2009.
3. Brenta G, Berg G, Miksztowicz V, López G, Lucero D, Faingold C, et al. Atherogenic lipoproteins in subclinical hypothyroidism and their relationship with hepatic lipase activity: Response to replacement treatment with levothyroxine. *Thyroid* 26:365-372, 2016.
4. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Dual elevated remnant cholesterol and C-reactive protein in myocardial infarction, atherosclerotic cardiovascular disease, and mortality. *Atherosclerosis* 379:117141, 2023.
5. Öörni K, Lehti S, Sjövall P, Kovanen PT. Triglyceride-rich lipoproteins as a source of Pproinflammatory lipids in the arterial wall. *Curr Med Chem* 26:1701-1710, 2019.

ESTIMADOS EDITORES:

He leído con gran interés el documento de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) sobre un tema tan controvertido y de gran relevancia en el último tiempo como lo es la intolerancia a las estatinas. En este se realiza una exhaustiva revisión sobre los puntos más importantes sobre la correcta valoración y abordaje de estos fármacos en la práctica

clínica. Hago hincapié sobre todo en la valoración, ya que vemos frecuentemente atribuir cualquier mialgia a un efecto secundario de las estatinas. Para este fin resulta muy útil la tabla, que muestra los patrones regional y temporal, y el desafío de suspensión. Además, mediante la estimación de un puntaje podemos aproximarnos a las características distintivas de la afección muscular.

Otro tópico de gran valor es la relación de las estatinas con la hepatopatía: “La persistencia de la elevación mayor de tres veces el límite superior normal es dependiente de la dosis y se observa en menos del 1% de los pacientes tratados.” Este párrafo es muy demostrativo de la verdadera dimensión de esta complicación, como también la reflexión sobre el preconcepto en los pacientes con hígado graso, a los cuales no se les prescribe estatinas por el riesgo potencial de empeorar la hepatopatía. Esto es más relevante si consideramos que esta población de pacientes poseen, de manera concomitante, dislipidemias aterogénicas graves.

La mirada sobre el uso de estatinas y los nuevos casos de diabetes, haciendo foco en el estudio JUPITER, brinda también conclusiones prácticas sobre este aspecto. Siempre es bueno reafirmar el concepto de que el riesgo es muy bajo, en comparación con el extraordinario beneficio cardiovascular. También considero relevante el resumen del abordaje clínico luego del diagnóstico de la intolerancia a estatinas.

Como consideración final, un concepto que escuche del Dr.

Eduardo Esteban, “la resistencia a estatinas más frecuente es la resistencia de los médicos a utilizar estos fármacos en las dosis y tiempos necesarios.”

Dr. Daniel Aimone

Hospital de Alta Complejidad El Cruce; Codirector del Curso de posgrado Lípidos y aterosclerosis, Universidad Nacional de La Plata (UNLP); Profesor Adjunto, Cátedra E de Medicina Interna, UNLP; La Plata, Argentina.

BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA

Meza-Contreras A, Wenczenovicz C, Ruiz-Arellanos K, Vesely EAK, Mogollon R, Montori VM. Statin intolerance management: a systematic review. *Endocrine* 79:430-436, 2023.

Penson PE, Banach M. Nocebo/drucebo effect in statin-intolerant patients: an attempt at recommendations. *Eur Heart J* 42:4787-4788, 2021.

Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 305:2556-2564, 2011.

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: revistaargentinadelipidos@gmail.com

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

SECCIÓN I

a) Tipo de estudios

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

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

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

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

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

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

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

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

b) Duplicación de una publicación

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

c) Privacidad de los pacientes

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

d) Autoría

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

e) Arbitraje

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

SECCIÓN II

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Carta de presentación

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

Manuscrito

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

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

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

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

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

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

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

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

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