

Revista Argentina de  
**LÍPIDOS**

Volumen 8 - Número 2 | AÑO 2024

**Impacto de los niveles de lipoproteína(a) en la estimación del riesgo cardiovascular**

*Dr. Walter Masson, Dr. Gabriel Waisman, Dr. Pablo Corral, Dr. Augusto Lavalle Cobo, Dra. Melina Huerin, Dr. Leandro Barbagelata, Dr. Daniel Siniawski*

**Actualización en el metabolismo del tejido adiposo epicárdico: un (no tan) nuevo protagonista de la enfermedad cardiovascular**

*Dra. Magalí Barchuk, Dr. Juan Patricio Nogueira, Dra. Gabriela Berg*

**Icosapento de etilo en pacientes de alto riesgo vascular**

*Dr. Jorge O. Kriskovich*

**Ácidos grasos omega-3 y enfermedad cardiovascular**

*Dra. Valeria Zago*

**Olezarsen para la hipertrigliceridemia en pacientes con alto riesgo cardiovascular**

*Dr. Gustavo Giunta*

# 2

Volumen 8  
Año 2024

# Revista de la Sociedad Argentina de LÍPIDOS

## COMITÉ EDITORIAL

---

### *Directores*

Nogueira, Juan Patricio  
Masson, Walter

### *Directores asociados*

Giorgi, Mariano  
Lobo, Martín  
Pereira Zini, Gustavo

### *Comité editorial*

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

### *Editores internacionales*

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

# Índice

COMENTARIO DEL EDITOR	21	Dr. Juan Patricio Nogueira
ARTÍCULO ORIGINAL	22	Impacto de los niveles de lipoproteína(a) en la estimación del riesgo cardiovascular <i>Dr. Walter Masson, Dr. Gabriel Waisman, Dr. Pablo Corral, Dr. Augusto Lavallo Cobo, Dra. Melina Huerin, Dr. Leandro Barbagelata, Dr. Daniel Siniawski</i>
REVISIÓN	29	Actualización en el metabolismo del tejido adiposo epicárdico: un (no tan) nuevo protagonista de la enfermedad cardiovascular <i>Dra. Magalí Barchuk, Dr. Juan Patricio Nogueira, Dra. Gabriela Berg</i>
ARTÍCULO ESPECIAL	39	Icosapento de etilo en pacientes de alto riesgo vascular <i>Dr. Jorge O. Kriskovich</i>
ENTREVISTA CON EXPERTOS	44	Ácidos grasos omega-3 y enfermedad cardiovascular <i>Dra. Valeria Zago</i>
ACTUALIZACIÓN	50	Olezarsen para la hipertrigliceridemia en pacientes con alto riesgo cardiovascular <i>Dr. Gustavo Giunta</i>
CARTAS AL EDITOR	52	

**Revista Argentina de Lípidos**

Vol. 8 N° 2, Año 2024

**Propietario Editor Responsable**

Sociedad Argentina de Lípidos

**Directores**

Nogueira, Juan Patricio  
Masson, Walter

**Domicilio legal**

Ambrosio Olmos 820, (X5000JGQ)

Ciudad de Córdoba, Argentina

Tel.: 351-400-0000

E-mail: info@lipidos.org.ar

**ISSN** 2545-837X

**Edición:** julio 2024

Ciudad de Córdoba

**Editada por**

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

www.siicalud.com

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial en cualquier forma o por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto.

## Estimados Lectores

---

En esta, nuestra segunda edición del octavo volumen de la Revista Argentina de Lípidos, contamos con un artículo original, un artículo especial, una revisión breve, una entrevista con experto, una actualización bibliográfica y una carta de lector. En el artículo original se analizó el impacto de los niveles de lipoproteína(a) [Lp(a)] en la estimación del riesgo cardiovascular. Este se estimó a lo largo de la vida con el uso de un nuevo puntaje en pacientes jóvenes (30-50 años) en prevención primaria, considerando y no considerando el valor de Lp(a). Cuando el riesgo estimado tomando en consideración los niveles de Lp(a) superó el riesgo basal, se calculó la reducción necesaria en los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) para equilibrar el riesgo atribuible a la Lp(a). Al calcular el riesgo cardiovascular con el nuevo puntaje, aproximadamente dos tercios y un tercio de la población fueron recategorizados de manera bidireccional “hacia arriba” o “hacia abajo”, respectivamente.

En el artículo especial se analizó el icosapento de etilo (IPE) en pacientes de alto riesgo vascular; actualmente, el IPE está indicado como terapia complementaria al tratamiento con estatinas de máxima tolerancia para ayudar a reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria y angina inestable que requieren hospitalización, en pacientes adultos con niveles de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl y enfermedad cardiovascular (ECV) o diabetes mellitus. También se utiliza como terapia complementaria a la dieta para reducir la hipertrigliceridemia. En la misma dirección, la sección de entrevista con expertos sobre los ácidos grasos omega-3 y la ECV, contamos con un resumen de la efectuada a la Dra. Valeria Zago, quien analiza los mecanismos por los cuales los omega-3 reducen la ECV.

En la revisión acerca del tejido adiposo epicárdico (TAE), se señala que este no ha sido tan extensamente estudiado; sin embargo, en los últimos años su investigación ha emergido, dada su asociación con el mayor riesgo cardiometabólico por su aposición con el corazón y las arterias coronarias, sin fascia que los separe. El metabolismo del TAE se encuentra en estrecha relación con la funcionalidad de sus estructuras subyacentes, de manera que poder conocerlo en profundidad permite comprender mejor la evolución de pacientes coronarios. No obstante, aún constituye un desafío poder evaluar este tejido mediante métodos no invasivos, como con la búsqueda de biomarcadores circulantes, o por métodos por imágenes estandarizados y específicos. Entender cabalmente al TAE permitirá el desarrollo de nuevas estrategias de prevención y tratamiento para las ECV.

En la actualización bibliográfica contamos con la lectura del estudio Bridge-TIMI 73a con olezarsen, que ha mostrado reducir la tasa de pancreatitis en pacientes con hipertrigliceridemia grave, sin presentar plaquetopenia. Por último, contamos con la carta al editor en referencia al artículo de Cuartas y colaboradores, en el que se analiza el colesterol remanente en pediatría, un marcador útil que se correlaciona con insulinoresistencia y riesgo aterogénico.

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

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

# Impacto de los niveles de lipoproteína(a) en la estimación del riesgo cardiovascular

## Impact of lipoprotein(a) levels on the estimation of cardiovascular risk

Dr. Walter Masson<sup>1,2</sup>, Dr. Gabriel Waisman<sup>3</sup>, Dr. Pablo Corral<sup>2,4</sup>, Dr. Augusto Lavalle Cobo<sup>2,5</sup>, Dra. Melina Huerin<sup>3</sup>, Dr. Leandro Barbagelata<sup>1</sup>, Dr. Daniel Siniawski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup>Grupo Argentino para el Estudio de la Lp(a) [GAELp(a)], Argentina

<sup>3</sup>Instituto Cardiovascular Lezica, San Isidro, Argentina

<sup>4</sup>Facultad de Medicina, Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina

<sup>5</sup>Sanatorio Otamendi, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

### Resumen

**Introducción:** Recientemente se ha diseñado un nuevo calculador de riesgo cardiovascular que incorpora los niveles de lipoproteína(a) (Lp[a]).

**Objetivos:** Estimar el riesgo cardiovascular en una población joven mediante el empleo del nuevo puntaje, además de identificar la reducción necesaria del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (LDLc) para contrarrestar el riesgo atribuible a la Lp(a).

**Métodos:** Se estimó el riesgo cardiovascular a lo largo de la vida con el nuevo puntaje, en pacientes jóvenes (30-50 años) en prevención primaria, tomando o no en consideración el valor de Lp(a). Cuando el riesgo estimado considerando los niveles de Lp(a) superó el riesgo basal, se calculó la reducción necesaria en los niveles de LDLc para equilibrar el riesgo atribuible a la Lp(a).

**Resultados:** En total, se incluyeron 247 pacientes (edad media 44,7 años, 71.8% hombres). El 18.2% de la población mostró valores altos de Lp(a) (> 50 mg/dl o > 125 nmol/l). Al calcular el riesgo a lo largo de la vida y considerar el valor de Lp(a), el riesgo global aumentó en el 64.1% de los casos (mediana 13.1%). El riesgo asociado con la Lp(a) pudo ser completamente compensado mediante la disminución del LDLc (promedio 27.6 mg/dl) en el 69% de los casos.

**Conclusión:** Al calcular el riesgo cardiovascular con el nuevo puntaje, aproximadamente dos tercios y un tercio de la población fueron recategorizados bidireccionalmente "hacia arriba" o "hacia abajo", respectivamente. La disminución del LDLc mitigó el aumento del riesgo causado por los niveles de Lp(a) en una proporción considerable de pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** lipoproteína(a), riesgo cardiovascular, colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad

### Abstract

**Introduction:** A new cardiovascular risk calculator incorporating Lipoprotein(a) (Lp[a]) levels has recently been developed.

**Objectives:** To estimate cardiovascular risk in a young population using the new score and identify the necessary reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) to balance the risk attributable to Lp(a).

**Methods:** Cardiovascular risk throughout life was estimated with the new score in primary prevention patients aged 30 to 50 years, considering and not considering the value of Lp(a). When the estimated risk considering Lp(a) levels exceeded baseline risk, the necessary reduction in LDLc levels to balance the risk attributable to Lp(a) was calculated.

**Results:** A total of 247 patients were included (mean age 44.7 years, 71.8% men). Overall, 18.2% of the population had high Lp(a) values > 50 mg/dl or > 125 nmol/l). When calculating lifetime risk and considering the value of Lp(a), the overall risk increased in 64.1% of cases (median 13.1%). The risk associated with Lp(a) could be completely compensated by lowering LDLc (mean 27.6 mg/dl) in 69% of cases. **Conclusion:** When calculating cardiovascular risk with the new score, approximately two-thirds and one-third of the population were bidirectionally recategorized as "up" or "down," respectively. Lowering LDLc mitigated the increased risk caused by Lp(a) levels in a substantial proportion of patients.

**KEYWORDS:** lipoprotein(a), cardiovascular risk, low-density lipoprotein cholesterol

## INTRODUCCIÓN

La lipoproteína(a) (Lp[a]) consiste en una molécula similar a la lipoproteína de baja densidad (LDL), que contiene una molécula de apolipoproteína B y que está unida covalentemente a una glucoproteína de peso molecular variable, la apolipoproteína (a), mediante un enlace disulfuro.<sup>1</sup> En los últimos años, varios estudios epidemiológicos y genéticos han demostrado que los niveles elevados de Lp(a) constituyen un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, relacionados con mecanismos inflamatorios, aterogénicos y trombóticos.<sup>2</sup> Las concentraciones de Lp(a) varían ampliamente entre individuos dentro de la misma población, así como entre diferentes grupos étnicos.<sup>3</sup> Esta variabilidad complica el establecimiento de un umbral clínico de riesgo cardiovascular, aunque los valores  $> 50$  mg/dl o  $> 125$  nmol/l son los más comúnmente considerados.<sup>4,5</sup>

Basados en grandes estudios epidemiológicos, se han desarrollado varios puntajes para predecir el riesgo cardiovascular.<sup>6-9</sup> Los puntajes de riesgo clásicos incorporan factores de riesgo tradicionales como la edad, el sexo, la presión arterial, el hábito de fumar y los niveles de colesterol. Sin embargo, cabe destacar que las calculadoras de riesgo típicamente no incluyen los niveles de Lp(a) como variable predictiva. Ha habido avances notables en el reconocimiento de factores de riesgo no tradicionales, que podrían reclasificar a los pacientes en subgrupos de mayor riesgo. Estos incluyen marcadores inflamatorios, la detección de ateromatosis subclínica o la elevación de la Lp(a) sérica.<sup>10</sup> Estos marcadores podrían ser de mucha utilidad en la población joven, en la que los puntajes tradicionales tienen dificultades, por usar horizontes temporales cortos y porque frecuentemente subestiman el riesgo.

En 2022, la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS, por su sigla en inglés) publicó un nuevo consenso sobre Lp(a).<sup>11</sup> Este incluye una nueva calculadora de riesgo que tiene en cuenta los niveles de Lp(a) junto con los factores de riesgo tradicionales. Esta calculadora estima el riesgo de sufrir un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular hasta los 80 años, considerando

o no el valor de Lp(a). Además, nos permite inferir cómo la modificación de ciertos factores de riesgo como el colesterol asociado con las LDL (LDLc) puede ayudar a mitigar el exceso de riesgo relacionado con la Lp(a).<sup>12</sup>

Los objetivos de este estudio fueron: (a) estimar el riesgo cardiovascular hasta los 80 años utilizando el nuevo puntaje, en una muestra de pacientes jóvenes en prevención primaria; (b) calcular la reducción del LDLc necesaria para equilibrar el riesgo atribuible a la Lp(a).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal. La muestra fue seleccionada de manera consecutiva en cuatro hospitales ubicados en las ciudades de Buenos Aires, San Isidro y Mar del Plata, Argentina, entre agosto de 2023 y febrero de 2024.

Criterios de inclusión: (a) pacientes de entre 30 y 50 años; (b) pacientes sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares (prevención primaria); (c) pacientes que cuenten con al menos una prueba de laboratorio de Lp(a) en su historial médico. Dado que el valor de Lp(a) no varía sustancialmente a lo largo de la vida, el puntaje se calculó de manera independiente del tiempo transcurrido entre la medición lipídica y la inclusión del individuo en el estudio.

Criterios de exclusión: (a) triglicéridos  $> 400$  mg/dl, ya que impide la estimación del valor de LDLc, que es esencial para calcular el puntaje; (b) pacientes con valores de laboratorio o presión arterial fuera del rango permitido por el nuevo puntaje, incluido colesterol total (135-300 mg/dl), LDLc (80-200 mg/dl), colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) (25-100 mg/dl) y presión arterial sistólica (90-200 mm Hg).

Los datos basales de los pacientes se recopilaron retrospectivamente a través del sistema de registros médicos hospitalarios. Se utilizaron ensayos colorimétricos y turbidimétricos para medir los niveles plasmáticos de triglicéridos, HDLc y colesterol total. Se utilizó la ecuación de Friedewald para calcular el LDLc. Los niveles séricos de glucosa, creatinina y hemoglobina A<sub>1c</sub> glucosilada

se determinaron mediante pruebas estandarizadas. Dado que el nuevo puntaje permite ingresar el valor de Lp(a) tanto en mg/dl como en nmol/l, se aceptaron ambas unidades para esta investigación. Asimismo, no se empleó un factor de conversión entre mg/dl y nmol/l, ya que esta práctica no se recomienda debido a su considerable variabilidad.<sup>11</sup>

Se calculó el nuevo puntaje recomendado por la EAS. Se estimó el riesgo cardiovascular a lo largo de la vida (hasta los 80 años), considerando y no considerando el valor de Lp(a). Se estableció el número de pacientes que experimentaron un cambio en el riesgo después de aplicar el puntaje basado en el valor de Lp(a). Además, se analizó el cambio porcentual en el puntaje utilizando la siguiente fórmula:  $\text{puntaje inicial} / [(\text{puntaje con Lp(a)} - \text{puntaje inicial}) * 100]$ . Además, en los casos en los que el riesgo cardiovascular estimado a lo largo de la vida considerando los niveles de Lp(a) superó el riesgo basal, se calculó la reducción en los niveles de LDLc necesaria para equilibrar el riesgo atribuible a la Lp(a). Es importante tener en cuenta que el puntaje permite una reducción máxima de 80 mg/dl de LDLc. Por lo tanto, analizamos adicionalmente el número de pacientes que lograron una compensación total o parcial del riesgo.

### Análisis estadístico

Los datos continuos se compararon entre dos grupos utilizando la prueba de la t para datos distribuidos normalmente o la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon para datos no distribuidos normalmente. En los casos que involucraban tres o más grupos, se utilizaron las pruebas de ANOVA o de Kruskal-Wallis, según la distribución de las variables. El análisis de datos categóricos se realizó utilizando la prueba de chi al cuadrado. Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana (rango intercuartílico [RIC] del 25% al 75%), mientras que las variables categóricas se expresan como porcentajes. Se consideró significativo un valor de p menor de 0.05.

## RESULTADOS

Un total de 247 pacientes (edad media 44.7  $\pm$  5.1 años, 71.8% hombres) fueron incluidos en el estudio. En cuanto a la etnia, el 96% de la población

estudiada tenía ascendencia europea. Globalmente, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en la población fue solo del 1.2%, mientras que el 28.7% de los pacientes eran hipertensos. Es importante destacar que el 13.8% de los sujetos eran fumadores, mientras que el 31.3% tenían antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura. Las características basales de la población se describen en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Características de la población.

Variables continuas, media (DE) o mediana (RIC)	n = 247
Edad, años	43.4 (5.1)
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	26.4 (4.5)
Presión arterial sistólica, mm Hg	122.3 (13.2)
Presión arterial diastólica, mm Hg	77.4 (9.6)
Colesterol total, mg/dl	200 (54.8)
LDLc, mg/dl	124.2 (48.2)
HDLc, mg/dl	50.1 (14.8)
Triglicéridos, mg/dl	107 (75-163)
Lipoproteína(a), mg/dl	17 (9-44.3)
Lipoproteína(a), nmol/l	20.5 (11-79)
Glucemia, mg/dl	95.5 (10.2)
HbA <sub>1c</sub> % (población con diabetes)	7.1 (1.3)
Creatinina, mg/dl	0.9 (0.2)
Variables categóricas, %	
Hombres	71.8
Diabetes tipo 2	1.2
Hipertensión arterial	28.7
Tabaquismo activo	13.8
Antecedente familiar de enfermedad vascular precoz	31.3
Estatinas	30.4

DE, desviación estándar; HbA<sub>1c</sub>, hemoglobina glucosilada; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; RIC, rango intercuartílico.

Se midió la Lp(a) en mg/dl en 77 individuos (mediana 17 mg/dl [RIC 9-44.3]) y en nmol/l en 170 pacientes (mediana 20.5 nmol/l [RIC 11-79]). En total, el 21.4% y el 17.6% de los pacientes mostraron niveles > 50 mg/dl o > 125 nmol/l de Lp(a), respectivamente. Considerando ambas formas de medición, podríamos concluir que el 18.2% de la población tenía un valor alto de Lp(a) según estos valores de corte.

Al calcular el riesgo cardiovascular hasta los 80 años considerando el valor de Lp(a), el riesgo global aumentó en el 64.1% de los casos, mientras



**Tabla 2.** Riesgo cardiovascular aumentado hasta los 80 años al considerar los valores de Lp(a) según diferentes subgrupos.

Subgrupo	Pacientes con mayor riesgo luego de la reclasificación	Aumento porcentual del riesgo (mediana [RIC])	p*	p**
Sexo				
Mujeres	62.7%	17.1% (7.4 a 44.7)	0.826	0.002
Hombres	64.2%	10.7% (2.4 a 38.8)		
Niveles basales de Lp(a)				
< 30 mg/dl o < 75 nmol/l	49.4%	4.6% (1.5 a 8.5)	< 0.001	0.001
30-50 mg/dl o 75-125 nmol/l	100%	23.9% (20 a 26.4)		
> 50 mg/dl o > 125 nmol/l	100%	56.8% (42.3 a 76.8)		

Lp(a), lipoproteína (a), RIC, rango intercuartílico.

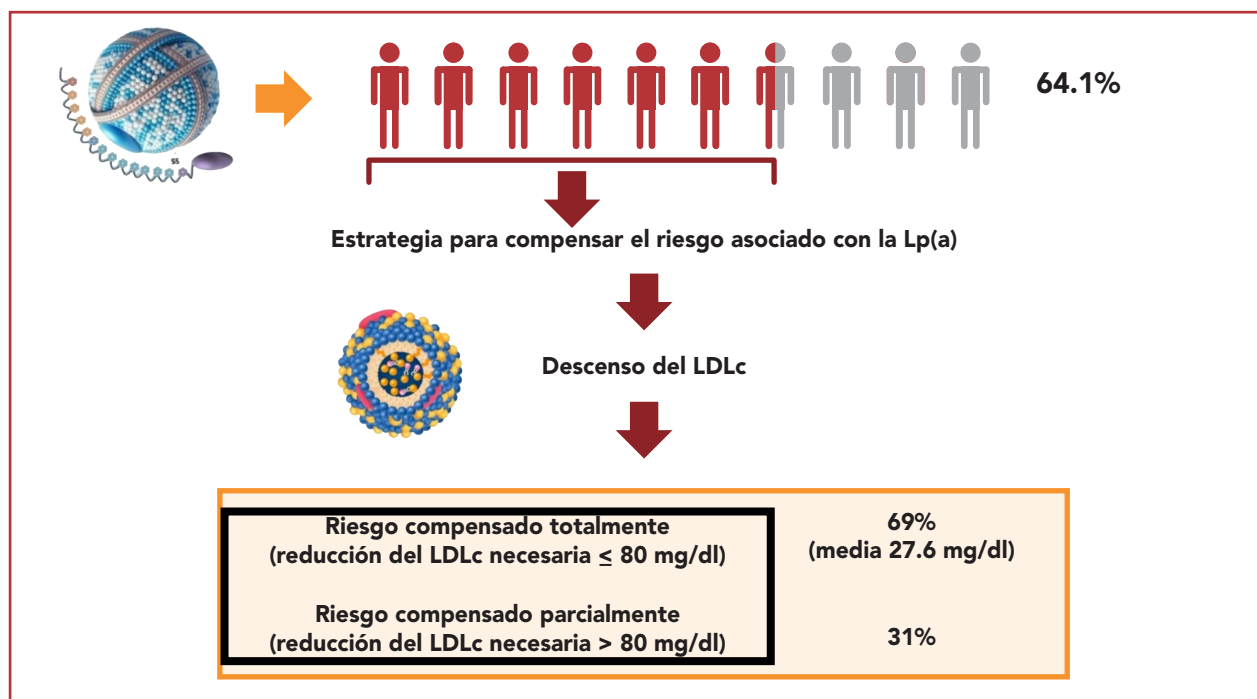
\*Entre las proporciones de pacientes con mayor riesgo después de la reclasificación.

\*\*Entre los valores porcentuales del riesgo incrementado.

que el riesgo se mantuvo igual o disminuyó en el 35.9% de los sujetos. Entre los pacientes en los que el riesgo disminuyó, la reducción (mediana [RIC]) fue del 2.9% (-3.7% a -1.6%). Por otro lado, al evaluar a los sujetos en los que el riesgo aumentó, el incremento (mediana [RIC]) fue del 13.1% (4.1% a 42.3%).

La Tabla 2 muestra el incremento del riesgo cardiovascular hasta los 80 años al considerar los valores de Lp(a) en los subgrupos de pacientes según su sexo y los niveles basales de Lp(a).

Finalmente, al analizar la población en la que el riesgo aumentó después de considerar el valor de Lp(a), observamos que el exceso de riesgo podría ser completamente compensado mediante la disminución del LDLc (promedio 27.6 mg/dl) en el 69% de los casos. Por el contrario, el 31% no logró la compensación total del riesgo con la reducción máxima de LDLc (80 mg/dl) permitida por el sistema de puntuación. La representación gráfica de cómo modificar el LDLc para mitigar el exceso de riesgo atribuible a la Lp(a) se puede observar en la Figura 1.



**Figura 1.** Población joven con mayor riesgo a lo largo de la vida, luego de considerar el valor de Lp(a).

Lp(a), lipoproteína (a), LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.



## DISCUSIÓN

Los niveles de Lp(a) están determinados principalmente por factores genéticos y permanecen estables a lo largo de la vida de un individuo.<sup>13</sup> Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de Lp(a) varían entre las diferentes etnias, con niveles más altos en la población africana en comparación con los hispanos, asiáticos y europeos.<sup>14</sup> La composición étnica en la Argentina muestra una variación significativa dependiendo de la ubicación geográfica de la muestra, con proporciones mayoritarias de ascendencia europea en los principales centros urbanos situados en la región central del país.<sup>15</sup> Coincidiendo con estos datos, nuestro estudio reveló que casi toda la muestra presentaba ascendencia europea.

Los niveles de Lp(a) no muestran una distribución normal; en su lugar, su concentración está “sesgada hacia la izquierda”, con la mayoría de la población (aproximadamente el 70%) con niveles por debajo de 30 mg/dl o 75 nmol/l.<sup>16</sup> Sin embargo, se observan comúnmente concentraciones elevadas de Lp(a), definidas por valores que exceden los 125 nmol/l o 50 mg/dl. De hecho, este patrón se observa en 1 de cada 5 individuos europeos. Los hallazgos de nuestro estudio son coincidentes con estos datos, ya que el 18.2% de la población mostró niveles elevados de Lp(a) utilizando los mismos valores de corte.

Estudios recientes sugieren que los niveles de Lp(a) están asociados de manera independiente con un aumento del riesgo cardiovascular, incluso después de considerar los factores de riesgo tradicionales.<sup>2</sup> La inclusión de la Lp(a) en los modelos utilizados para estratificar el riesgo podría mejorar significativamente la predicción del riesgo, identificando de manera más eficiente a los individuos que podrían beneficiarse de estrategias preventivas más intensivas. En nuestro estudio, cerca de dos tercios de la población mostró mayor riesgo cardiovascular a lo largo de la vida cuando se aplicó el puntaje considerando los valores de Lp(a). Los hallazgos de nuestra investigación concuerdan con los de otros trabajos publicados previamente. Por ejemplo, un estudio realizado en Italia, que involucró a sujetos de 45 a 84 años, encontró que los niveles elevados de Lp(a) predicen la aparición de eventos cardiovasculares a 15

años, y que la incorporación de la Lp(a) mejora la predicción del riesgo cardiovascular calculada por el puntaje de Framingham.<sup>17</sup> De manera similar, Ghavami y col. concluyeron que la integración de los valores de Lp(a) en el modelo de Framingham mejoró la predicción del riesgo de enfermedad coronaria en una población iraní, sin aumentar significativamente la complejidad del modelo.<sup>18</sup> Otro estudio que siguió a un grupo de participantes daneses durante 17 años mostró que la adición de los niveles extremos de Lp(a) a un modelo basal, que incluyó factores de riesgo convencionales, mejoró la predicción de eventos coronarios.<sup>19</sup>

Un hallazgo notable de nuestra investigación fue que la reclasificación del riesgo fue más pronunciada en las mujeres. Esta observación podría ser importante si consideramos las limitaciones asociadas con el uso de los puntajes de riesgo convencionales en las mujeres.<sup>20</sup> Como era de esperar, los valores más extremos de Lp(a) en nuestro estudio se vincularon con mayor proporción de sujetos reclasificados. Sin embargo, es notable que cerca del 50% de los pacientes con valores de Lp(a) < 30 mg/dl o < 75 nmol/l también fueron reclasificados “hacia arriba” por el nuevo puntaje. Este hallazgo lleva a reflexionar sobre las limitaciones de usar umbrales fijos de Lp(a), dado que la evidencia respalda que el riesgo aumenta de manera continua a medida que aumenta la concentración de Lp(a).<sup>21</sup>

El consenso de la EAS recomienda un manejo más intensivo de los factores de riesgo en pacientes con niveles altos de Lp(a).<sup>11</sup> En ausencia de terapias específicas para reducir la Lp(a), también permite estimar la reducción del LDLc necesaria para compensar el exceso de riesgo atribuible a la concentración elevada de Lp(a). En nuestro estudio, cerca del 70% de los pacientes pudieron “compensar” completamente el riesgo atribuido a la Lp(a) mediante la reducción del LDLc. De manera llamativa, la reducción promedio del LDLc requerida para compensar este riesgo es relativamente fácil de lograr con las herramientas terapéuticas convencionales (27.6 mg/dl). El uso de estatinas se asoció con un aumento en los niveles de Lp(a).<sup>22,23</sup> Sin embargo, a pesar de dicho efecto, las estatinas siguen siendo la piedra angular del tratamiento para reducir el LDLc y, por lo tanto, el riesgo cardiovascular.<sup>11</sup> Por otro lado, los

inhibidores de la PCSK9 reducen los niveles de Lp(a) aproximadamente un 25%.<sup>24</sup> Los datos provenientes de grandes ensayos clínicos han demostrado que la reducción absoluta del riesgo cardiovascular con este tratamiento es mayor cuando los niveles basales de Lp(a) son más altos.<sup>25</sup> Sin embargo, los inhibidores de la PCSK9 no están indicados con el propósito específico de reducir la Lp(a).

Finalmente, un punto interesante a destacar resultaría ser la utilidad del nuevo puntaje para identificar sujetos que podrían beneficiarse con el uso de aspirina. Debido a su mecanismo de acción, el empleo de aspirina podría atenuar parte del estado proaterotrombótico relacionado con los niveles elevados de Lp(a). Reportes previos han demostrado que el uso de aspirina puede beneficiar a los individuos con ciertos genotipos asociados con niveles elevados de Lp(a).<sup>26</sup> Estos hallazgos son congruentes con un estudio observacional recientemente publicado, el cual demostró que el uso de aspirina se asoció con un riesgo significativamente menor de eventos coronarios en un grupo de sujetos en prevención primaria con niveles de Lp(a) superiores a 50 mg/dl.<sup>27</sup>

Esta investigación presenta algunas limitaciones. En primer lugar, su naturaleza observacional implica la presencia potencial de una amplia gama de sesgos. En segundo lugar, el uso del nuevo puntaje que incorpora los valores de Lp(a) aún no ha sido validado en nuestro país. Por último, es importante tener en cuenta que los participantes incluidos en nuestro estudio provenían de centros especializados en prevención cardiovascular y eran predominantemente de ascendencia europea. Por lo tanto, las conclusiones obtenidas no deben extrapolarse automáticamente a la población general o a otras etnias.

## CONCLUSIÓN

Este estudio evaluó, en una población joven, y por primera vez en nuestra región, una nueva herramienta predictiva que incorpora el valor de Lp(a) entre sus variables explicativas. Luego de aplicar el nuevo puntaje, una proporción significativa de la población joven analizada experimentó una recategorización, principalmente en dirección ascendente. Nuestros datos respaldan la sugerencia de realizar una reducción individualizada del LDLc

para disminuir el riesgo cardiovascular a un nivel que compense de manera adecuada el aumento del riesgo asociado con los niveles elevados de Lp(a).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jawi MM, Frohlich J, Chan SY. Lipoprotein(a) the insurgent: a new insight into the structure, function, metabolism, pathogenicity, and medications affecting lipoprotein(a) molecule. *J Lipids* 3491764, 2020.
2. Bhatia HS, Wilkinson MJ. Lipoprotein(a): evidence for role as a causal risk factor in cardiovascular disease and emerging therapies. *J Clin Med* 11:6040, 2022.
3. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 69:692-711, 2017.
4. Mach F, Baigent C, Catapano A, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41:111-188, 2020.
5. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 13:374-392, 2019.
6. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97:1837-1847, 1998.
7. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 105:310-315, 2002.
8. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 24:987-1003, 2003.
9. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 335:136, 2007.

10. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* 139:e1082–e1143, 2019.
11. Kronenberg F, Mora S, Stros ES, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 43:3925-3946, 2022.
12. Kronenberg F, Mora S, Stros ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Frequent questions and responses on the 2022 lipoprotein(a) consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis* 374:107-120, 2023.
13. Nordestgaard B, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts G, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 31:2844-2853, 2010.
14. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 57:1953-1975, 2016.
15. Paré G, Çaku A, McQueen M, Anand SS, Enas E, Clarke R, et al. Lipoprotein(a) levels and the risk of myocardial infarction among 7 ethnic groups. *Circulation* 139:1472-1482, 2019.
16. Muzzio M, Motti JMB, Paz Sepulveda PB, Yee M-c, Cooke T, Santos MR, Population structure in Argentina. *PLoS One* 13:e0196325, 2018.
17. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein (a) prospective 15-year outcomes in the Bruneck study. *J Am Coll Cardiol* 64:851-860, 2014.
18. Ghavami M, Abdshah A, Esteghamati S, Hafezi-Nejad N, Nakhjavani M, Esteghamati A. Serum lipoprotein(a) and reclassification of coronary heart disease risk; application of prediction in a cross-sectional analysis of an ongoing Iranian cohort. *BMC Public Health* 23:2402, 2023.
19. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 61:1146-56, 2013.
20. Tschiderer L, Seekircher L, Willeit P, Peters SAE. Assessment of cardiovascular risk in women: progress so far and progress to come. *Int J Womens Health* 15:191-212, 2023.
21. Berman AN, Biery DW, Besser SA, Singh A, Shiyovich A, Weber BN, et al. Lipoprotein(a) and major adverse cardiovascular events in patients with or without baseline atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 83:873-886, 2024.
22. Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J* 41:2275-2284, 2020.
23. Feng T, Li Y, Xue X, Yang W, Li Q, Huang Y, et al. Association of statin use and increase in lipoprotein(a): a real-world database research. *Eur J Med Res* 28:212, 2023.
24. Yu Z, Hu L, Sun C, Wang Z, Zhang X, Wu M, et al. Effect of different types and dosages of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors on lipoprotein(a) levels: a network meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 81:445-453, 2023.
25. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stros ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation* 139:1483-1492, 2019.
26. Sukkari MH, Al-Bast B, Al Tamimi R, Giesing W, Siddique M. Is there a benefit of aspirin therapy for primary prevention to reduce the risk of atherosclerotic cardiovascular disease in patients with elevated lipoprotein (a)? A review of the evidence. *Am J Prev Cardiol* 15:100579, 2023.
27. Bhatia HS, Trainor P, Carlisle S, Tsai MY, Criqui MH, DeFilippis A, et al. Aspirin and cardiovascular risk in individuals with elevated lipoprotein(a): The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 13:e033562, 2024.

# Actualización en el metabolismo del tejido adiposo epicárdico: un (no tan) nuevo protagonista de la enfermedad cardiovascular

## Update on the metabolism of epicardial adipose tissue: a (not so) new protagonist of cardiovascular disease

Dra. Magalí Barchuk<sup>1,2</sup>, Dr. Juan Patricio Nogueira<sup>3</sup>, Dra. Gabriela Berg<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Departamento de Bioquímica Clínica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup>Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CONICET, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

### Resumen

La enfermedad coronaria (EC) es la principal causa de morbimortalidad a nivel mundial, a pesar de las medidas preventivas adoptadas en los últimos años y la evolución de tratamientos y estrategias de revascularización. La obesidad, acompañada por un proceso inflamatorio crónico, es un factor de riesgo independiente para la EC. El tejido adiposo abdominal (TAA), es un órgano complejo, metabólicamente activo, capaz de producir distintas adipocitoquinas responsables de comorbilidades endocrino-metabólicas. El tejido adiposo epicárdico (TAE) no ha sido tan extensamente estudiado; sin embargo, en los últimos años su análisis ha emergido, dada su asociación con mayor riesgo cardiometabólico por su aposición con el corazón y las arterias coronarias, sin fascia que los separe; modificaciones en su perfil metabólico y cambios en su volumen se asocian con la aparición de EC. El metabolismo del TAE se encuentra en estrecha relación con la funcionalidad de sus estructuras subyacentes, de manera que poder conocerlo en profundidad permite comprender mejor la evolución de los pacientes coronarios. No obstante, aún es un desafío poder evaluar este tejido con métodos no invasivos, como mediante búsqueda de biomarcadores circulantes, o por métodos por imágenes estandarizados y específicos. Entender cabalmente al TAE permitirá el desarrollo de nuevas estrategias de prevención y tratamiento para las enfermedades cardiovasculares.

**PALABRAS CLAVE:** tejido adiposo epicárdico, enfermedad cardiovascular, diálogo entre tejidos, miocardio, endotelio vascular

### Abstract

Coronary artery disease (CAD) is still the leading cause of morbidity and mortality worldwide, despite the preventive strategies adopted in the last years, and the evolution of treatments and revascularization approaches. Obesity, accompanied by a chronic inflammatory process, is an independent risk factor for CAD. Abdominal adipose tissue (AAT) is a complex, metabolically active organ capable of producing a wide variety of adipocytokines, responsible for endocrine-metabolic comorbidities. Epicardial AT (EAT) has not been so extensively studied, though in the last years its study has emerged, given its association with a higher cardiometabolic risk. Due to its apposition with the heart and coronary arteries, and the absence of fascia separating them, modifications in EAT metabolic profile and changes in its volume are associated with the development of CAD. The metabolism of EAT is closely related to the functionality of its underlying structures, so a deep knowledge of the tissue would allow a better understanding of the evolution of coronary patients. However, evaluating EATe by non-invasive methods, such as circulating biomarkers, or by standardized and specific imaging methods, represent a challenge. Deeply understanding EAT would contribute to the development of new prevention and treatment strategies for cardiovascular diseases.

**KEYWORDS:** epicardial adipose tissue, cardiovascular disease, cross-talk, myocardium, vascular endothelium

## INTRODUCCIÓN

Es ampliamente conocido que las enfermedades cardiovasculares (ECV) continúan siendo la principal causa de muerte a nivel mundial,<sup>1</sup> a pesar

de los esfuerzos en la búsqueda y detección de nuevos factores de riesgo, así como de estrategias de prevención primaria y secundaria. Entre las ECV, la enfermedad coronaria (EC) es una de las manifestaciones más frecuentes, y es el infarto

Recibido el 20 de mayo de 2024 – Aceptado el 24 de mayo de 2024  
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:  
Dra. Gabriela Berg: gaberg@ffy.uba.ar



agudo de miocardio (IAM) su expresión clínica más grave, y consecuencia de la aterosclerosis, una enfermedad vascular inflamatoria crónica.<sup>2</sup>

En estrecha relación con la EC se encuentra la obesidad. Esta, caracterizada por una expansión patológica e inflamación del tejido adiposo (TA), ha triplicado su prevalencia mundial desde el año 1975.<sup>1</sup> El TA visceral (TAV) expandido es un TA insulinoresistente e inflamado, cuyo fenotipo y patrón de secreción son deletéreos, con predominio de adipocitoquinas proinflamatorias y proaterogénicas.<sup>3</sup> Este comportamiento patológico se refleja en un aumento de los niveles circulantes de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG) (LRT), remanentes lipoproteicos (RLP) y ácidos grasos libres (AGL), lo cual exacerba el estado de insulinoresistencia (IR).<sup>4,5</sup>

Los procesos de expansión e inflamación del TA no solamente representan al TAV abdominal; hace no muchos años, ha surgido como nuevo protagonista del proceso aterogénico el TA epicárdico (TAE).

El TAE es considerado el TAV del corazón, y constituye un depósito graso intratorácico localizado entre el miocardio y el pericardio visceral, en íntimo contacto con las arterias coronarias. De haber sido considerado históricamente como un simple hallazgo anatómico y un depósito energético, el TAE ha cobrado gran interés en la última década, como un tejido metabólicamente activo y marcador de riesgo cardiovascular.<sup>6</sup> Al igual que el TAV, tejido con el cual el TAE comparte origen embriológico, el TAE se asocia con la producción de citoquinas proinflamatorias y de AGL, con la promoción de un estado de hipercoagulabilidad, y con numerosos factores de riesgo cardiometabólico.<sup>6-8</sup> Además, dada la proximidad entre el TAE y las estructuras que rodea –miocardio y arterias coronarias–, y la ausencia de fascia que los separe, se ha establecido el rol de este tejido en la patogénesis de la EC,<sup>9</sup> a través de diversos mecanismos<sup>10,11</sup> que tendrían efecto mediante una comunicación paracrina o vasocrina.<sup>9</sup>

El fenómeno de aterosclerosis por “difusión de afuera hacia adentro” fue propuesto en el año 1989 ante la observación de la migración leucocitaria desde la adventicia hacia la íntima.<sup>12</sup> Posteriormente,

fueron los hallazgos de Mazurek y col.<sup>13</sup> que describieron el aumento de expresión de la proteína quimioattractora de macrófagos y un mayor proceso inflamatorio en el TAE de pacientes con EC, los que despertaron el interés científico por este tejido. Cabe destacar que el estudio del TAE, aun en la actualidad, se aborda principalmente a través de métodos por imágenes,<sup>14</sup> debido a la dificultad de obtener biopsias humanas y del desarrollo de un modelo animal capaz de generar este tejido.<sup>15</sup>

En los últimos años, el estudio del TAE se ha profundizado, si bien aún representa un TA desafiante y controvertido. Hoy en día, el TAE no se considera solamente un reservorio energético, sino un tejido endocrino metabólicamente activo, capaz de producir una gran cantidad de citoquinas y hormonas con efectos protectores o deletéreos de acuerdo con el microambiente que lo rodea.<sup>13</sup> En este sentido, la IR y la presencia de diabetes tipo 2 (DBT2) condicionarían la función metabólica del TAE, y viceversa. Si bien se ha avanzado sustancialmente en el conocimiento del TAE, aún expresa numerosas controversias en su comportamiento, desafiando el proceso de su estudio.

## ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DEL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO

### *Expansión del TAE y enfermedad coronaria*

La expansión del TAE se asocia con distintos factores cardiometabólicos como la obesidad, la IR y la hipertrigliceridemia,<sup>6,17</sup> contribuyendo más significativamente al proceso de aterosclerosis coronaria y al IAM que la obesidad abdominal.<sup>6</sup> En este sentido, se ha reportado que el TAE de pacientes con DBT2 se encuentra expandido y presenta mayor secreción de citoquinas proinflamatorias,<sup>4</sup> verificándose, además, una asociación entre el volumen del TAE y la presencia de DBT2, independientemente de otros factores de riesgo.<sup>17</sup> Sin embargo, los mecanismos involucrados en esta asociación son aún motivo de investigación.

La expansión del TAE podría ser diferente a la de otros TA; el TAE se caracteriza por presentar mayor densidad de adipocitos de menor tamaño.<sup>18</sup> En este sentido, se ha propuesto que la expansión del TAE resultaría principalmente por hiperplasia, y

no por hipertrofia,<sup>19</sup> lo que marca un remodelado tisular diferencial y específico. Otra característica distintiva del TAE es una alta capacidad tanto lipolítica como lipogénica,<sup>4</sup> por lo que ha sido propuesto como grasa *buffer* que sirve para proteger al corazón contra la esteatosis cardíaca generada frente a un exceso de AGL.<sup>20</sup> Sin embargo, ante la expansión e inflamación del TAE, el “diálogo” entre ambos tejidos se alteraría, con interacción entre las adipocitoquinas proinflamatorias y el depósito de grasa intramiocárdica que también acompaña al proceso de IR.<sup>21</sup>

Buscando comprender los mecanismos que subyacen a la expansión del TAE en la EC, en estudios de nuestro laboratorio hemos reportado en pacientes coronarios con DBT2, mayor actividad de lipoproteína lipasa (LPL), enzima encargada de la hidrólisis de TG de las LRT circulantes, promoviendo el flujo de ácidos grasos (AG) hacia el tejido, lo cual favorecería su expansión.<sup>4</sup> Este aumento es controvertido cuando se compara al TAE con otros tejidos; en el TA abdominal y el miocardio la actividad de LPL está disminuida en estado de IR,<sup>22</sup> mientras que en TAE se encuentra aumentada más allá de la IR de los pacientes, sin cambios en su expresión génica ni proteica.<sup>13</sup> Asimismo, se ha descrito que en el TA inflamado la infiltración por células blancas puede representar hasta un 50% del componente celular del tejido; hemos informado una asociación directa entre los marcadores de polaridad M1 de macrófagos y los niveles del activador de LPL, la proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad (HDL) anclada a glicofosfatidilinositol de tipo 1 (GPIHBP1).<sup>4</sup>

A su vez, hemos demostrado que este tejido se caracteriza por mayor actividad de metaloproteasas de la matriz (MMP), enzimas responsables del remodelamiento de la matriz extracelular (MEC).<sup>18</sup> Estas características señalan al TAE de pacientes con EC como un tejido en expansión e inflamado que justifican su carácter aterogénico.

### Composición del TAE y EC

Como se ha mencionado, el TAE es capaz de “dialogar” con las estructuras que lo subyacen a través de sus productos de secreción, que podrían modificarse según el estado metabólico del individuo, alterando entonces esta comunicación.

Sin embargo, más allá de los productos de secreción del TAE, las especies lipídicas presentes en este condicionarían su comportamiento y su relación con los tejidos a los que rodea.

Entre las distintas especies lipídicas bioactivas, las ceramidas (Cer), los diacilgliceroles (DAG) y las acil-CoA de cadena larga (LCACoA) se han encontrado implicadas en la patogénesis de la obesidad, la IR y la ECV;<sup>23</sup> existe evidencia que demuestra que las Cer alteran la captación de glucosa tanto en TA como en músculo esquelético. La inhibición farmacológica o genética de la biosíntesis de Cer mejora la insulinosensibilidad, y la acumulación de estos lípidos bioactivos en el miocardio se asocia con disfunción cardíaca.<sup>23</sup>

Aun cuando muchos estudios de especies lipídicas se han llevado a cabo en TA, los datos provenientes del TAE son aún escasos. Hace ya varios años, Błachnio-Zabielska y col. reportaron que algunas especies de lípidos bioactivos se encuentran aumentadas en el TAE de pacientes obesos y obesos-diabéticos, y se correlacionan con la IR, lo que sugiere que podrían tener un rol clave en la inducción de esta.<sup>24</sup> Sin embargo, la composición de lípidos varía entre los distintos tipos de depósitos grasos en el organismo; algunos estudios informaron lipidomas diferenciales entre TA abdominal, TA subcutáneo (TAS) y otros tejidos no grasos, incluyendo el TA marrón, el TAV y el TAS.<sup>25</sup> Abordando de manera específica al TAE, Tomášová y col. solo encontraron diferencias en 17 especies lipídicas entre TAE y TAS en pacientes con cardiopatía isquémica, principalmente fosfolípidos y TG.<sup>26</sup> Más aún, un estudio comparativo de los AG entre TAE, TAS y TA pericárdico mostró pequeñas, pero significativas, diferencias entre los AG de estos tres tejidos.<sup>26</sup>

En estudios posteriores, hemos comunicado el lipidoma completo del TAE de pacientes coronarios, describiendo su enriquecimiento en lípidos bioactivos como la Cer, y marcadores de TA marrón, como plasmalógenos.<sup>5</sup> Asimismo, evidenciamos que esta marca lipodómica característica del TAE no se refleja en las LRT circulantes de los pacientes,<sup>5</sup> lo que destaca la importancia de conocer el metabolismo tisular local, y ameritando la búsqueda de biomarcadores circulantes del metabolismo del TAE. Posteriormente, describimos mayores niveles de índices como Cer d18:1/C16:0

vs. Cer d18:1/C24:0, Cer d18:1/C18:0 vs. Cer d18:1/C24:0 y Cer d18:1/C24:1 vs. Cer d18:1/C24:0 en el TAE de pacientes con EC.<sup>27</sup> Estos índices han sido propuestos en circulación como indicadores de inestabilidad de la placa aterosclerótica, mortalidad cardiovascular<sup>28,29</sup> y predictores de EC.<sup>30</sup> Más aún, estos esfingolípidos se han encontrado alterados en plasma, aun antes de la aparición de ECV.<sup>30</sup> Los hallazgos descritos sustentan el papel del TAE como factor de riesgo independiente, y posiblemente cada vez más implicado en la ECV.

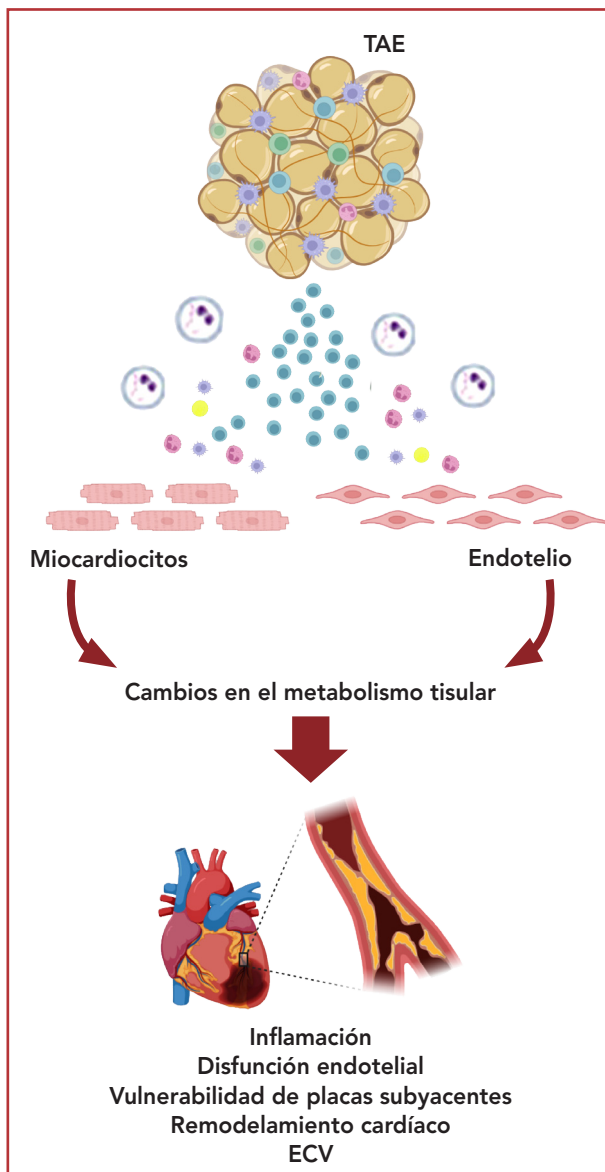
### Diálogo entre el TAE y las estructuras subyacentes

La identificación de distintas adipoquinas y mioquinas en los últimos años reforzó el concepto de *cross talk*, o diálogo entre distintos tejidos; sin embargo, los mecanismos y los protagonistas involucrados en esta interacción aún son motivo de investigación.

**Citoquinas y mediadores lipídicos.** Se propone que la secreción de citoquinas pro-inflamatorias y mediadores lipídicos por parte del TAE generaría un ambiente lipotóxico para los tejidos subyacentes, modificando su secretoma y el balance energético, llevando a un aumento del contenido lipídico del miocardio y lipotoxicidad.<sup>31</sup> En lo referente al endotelio vascular, se ha informado disfunción e inflamación endotelial ante la exposición al medio condicionado de un TAE proveniente de un estado hiperglucémico e hiperlipémico.<sup>32</sup> Karastergiou y col. reportaron mayor adhesión de monocitos a células endoteliales, expuestas al secretoma de TAE de pacientes con EC.<sup>33</sup> Se propone que este diálogo entre el TAE y sus estructuras subyacentes podría regularse mediante el uso de fármacos, como los agonistas del receptor del péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1),<sup>34</sup> de manera que la modulación de esta interacción podría ser un interesante blanco terapéutico.

El secretoma del TAE es diverso e indudablemente bioactivo.<sup>33-35</sup> En este sentido, se han propuesto numerosos mediadores de la comunicación TAE-miocardio o TAE-endotelio, como ser fibroquinas,<sup>36</sup> reactantes de fase aguda,<sup>37</sup> adiponectina<sup>38</sup> y numerosas adipocitoquinas y mediadores inflamatorios.<sup>32-35</sup>

**Vesículas extracelulares.** Otros mediadores de esta interacción son las vesículas extracelulares (VE) secretadas por el TAE. Estas partículas se liberan de las células, están delimitadas por una bicapa lipídica y no pueden replicarse por sí solas.<sup>39</sup> Las VE transportan proteínas, lípidos, y diversos ARN, como ARNm, ARNmi o ARN circulares, característicos de su célula de origen. Se ha demostrado que los TA, y el TAE en particular, secretan VE que contienen mediadores de naturaleza muy variada, entre ellos ARNmi asociados con



**Figura 1.** Diálogo entre el tejido adiposo epicárdico, el miocardio y el endotelio de las arterias coronarias, y su impacto en la salud cardiovascular.

TAE, tejido adiposo epicárdico; ECV, enfermedad cardiovascular



procesos como adipogénesis, inflamación y apoptosis,<sup>35</sup> y, en particular, con disfunción de miocardiocitos cuando se estudian VE provenientes del TAE.<sup>40,41</sup> Al momento son escasos los estudios sobre los ARNm propios del TAE o secretados por este,<sup>42,43</sup> habiéndose descrito un perfil de expresión característico de ARNm del tejido de pacientes con enfermedad aterosclerótica.<sup>43</sup> Sin embargo, si bien se propone el rol de estas moléculas en el diálogo entre el tejido y diversas estructuras, con claro impacto metabólico,<sup>42,43</sup> los mecanismos subyacentes a este último son actualmente motivo de activa investigación.

## EVALUACIÓN DEL TAE A TRAVÉS DE IMÁGENES

La grasa epicárdica puede ser cuantificada en distinta medida mediante múltiples métodos no invasivos, que incluyen el ecocardiograma transtorácico, la resonancia magnética (RM), la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET); la TC sin contraste es el método de referencia debido a su rapidez, disponibilidad, mayor resolución espacial y adquisición volumétrica.<sup>44</sup>

La identificación sencilla del TAE mediante la TC ha llevado al desarrollo de herramientas que permiten la valoración automática del volumen del tejido utilizando algoritmos de inteligencia artificial con alta precisión.<sup>45</sup> Si bien los límites para la evaluación del volumen del TAE no se encuentran bien establecidos, la mayoría de los estudios utiliza la bifurcación de la arteria pulmonar o el punto situado 15 mm por encima del borde craneal del tronco coronario izquierdo como límite superior, y el diafragma como el límite inferior.<sup>44</sup> La evaluación del volumen del TAE puede realizarse utilizando tanto adquisiciones de TC cardíaca sin contraste como con contraste.<sup>44,45</sup>

Sea cual fuera la estrategia de medición escogida, una de las mayores limitaciones del uso del volumen del tejido como marcador de riesgo en la práctica clínica es la ausencia de estandarización de los valores normales y distintos valores de corte, habiéndose informado diferencias significativas según poblaciones, sexo y superficie corporal.<sup>46,47</sup>

Dadas las dificultades en la estandarización de métodos para evaluar el volumen del TAE, así como la ausencia de puntos exactos de medición y valores de corte, al momento es activa la búsqueda de respuestas a estos interrogantes, en pos de un correcto análisis del volumen del TAE, dada su importante asociación con eventos cardiovasculares. Así, Li y col. proponen la medición del TAE por angiografía coronaria por tomografía computarizada (CCTA), con segmentación automática del área a evaluar. Los autores demuestran alta concordancia en las mediciones de volumen del TAE por este método automático con aquellas realizadas con segmentaciones efectuadas por un operador experto, proponiendo entonces este método automático como una mejora sustancial que asegura ahorro de tiempo en la medición, así como datos de volumen del TAE con mayor exactitud y eficiencia.<sup>48</sup> Más recientemente, se ha propuesto un modelo de evaluación por CCTA utilizando algoritmos de aprendizaje profundo (*deep-learning*), que aseguran cuantificaciones de volumen del TAE más precisas, reproducibles y ágiles.<sup>49</sup>

Lograr estandarizar y mejorar las formas de determinar la cantidad de TAE por imágenes mejoraría la evaluación del riesgo cardiovascular de los pacientes, y ayudaría a predecir eventos tanto cardiovasculares como no cardiovasculares asociados con el tejido.

## ABORDAJE TERAPÉUTICO

### *Estilo de vida*

El volumen del TAE y su función metabólica están vinculados a factores de riesgo cardiovascular modificables como el sedentarismo, el sobrepeso o la obesidad, y dietas poco balanceadas.<sup>50</sup> En este sentido, intervenciones en el estilo de vida basadas en dietas saludables y actividad física constituyen las estrategias de primera línea para el manejo de la expansión del TA, entre ellos el TAE.<sup>51</sup>

Son numerosos los estudios que han demostrado que la actividad física regular es una estrategia no invasiva efectiva para reducir el volumen del TAE, con importantes beneficios cardiovasculares.<sup>50-52</sup> Se ha informado que el ejercicio aeróbico disminuye el volumen del TAE, tanto en hombres obesos<sup>53</sup> como en mujeres sin<sup>54</sup> y con obesidad.<sup>55</sup> Más aún, la

reducción del TAE fue mayor en los pacientes que con dieta y ejercicio lograron revertir su síndrome metabólico, respecto de aquellos que no lo mejoraron.<sup>55</sup> Asimismo, intervenciones con dietas hipocalóricas han demostrado reducir el volumen del TAE.<sup>56</sup>

Dado el rol del TAE en la DBT2 y la ECV, podría ser un candidato elegible para terapias farmacológicas que modulan el TA, como metformina, estatinas, tiazolidindionas (TZD) y, más recientemente, análogos del GLP-1 e inhibidores selectivos del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2).

### *Metformina*

Al ser la metformina el fármaco de primera línea como monoterapia en pacientes con DBT2, se han estudiado sus efectos sobre el volumen del TAE. Zyrek y col. demostraron que la monoterapia con metformina disminuye el volumen del TAE en el tercer mes de terapia en adultos.<sup>57</sup> Además, Günes y col. reportaron que la metformina disminuye significativamente la superficie del TAE y el retraso electromecánico en niños obesos.<sup>58</sup>

### *Estatinas*

Se sabe que los efectos beneficiosos de estos fármacos van más allá del control de los niveles lipídicos, y la evidencia respalda la relevancia de sus efectos pleiotrópicos, como la atenuación del estado inflamatorio. Parisi y col. encontraron que el tratamiento con estatinas se asocia significativamente con una reducción en el volumen del TAE, en paralelo con una atenuación del perfil inflamatorio tisular.<sup>59</sup>

### *Tiazolidindionas*

El tratamiento con pioglitazona se asoció con una reducción de genes proinflamatorios y antiinflamatorios en el TAE de pacientes con DBT2.<sup>60</sup> También se ha demostrado que los agonistas del PPAR $\gamma$ , como la rosiglitazona, inducen el *browning* del TAE en modelos experimentales.<sup>61</sup>

### *iSGLT2 y agonistas del GLP-1*

En cuanto a nuevos enfoques farmacológicos, los iSGLT2 demostraron mejoras en el volumen del TAE

y su metabolismo. Aunque los estudios a la fecha son escasos, la mayoría de ellos muestran una reducción en el volumen del TAE después del tratamiento con iSGLT2.<sup>62,63</sup> En este sentido, se demostró que la dapagliflozina indujo un aumento en la captación de glucosa, reducción de la secreción de citoquinas proinflamatorias y mejoró la diferenciación celular del TAE.<sup>64</sup>

Existen muchas hipótesis sobre los mecanismos por los cuales los agonistas del GLP-1 podrían reducir el riesgo cardiovascular, desde mejoras en la presión arterial, hasta efectos endoteliales directos y sobre el metabolismo lipídico e inflamatorio.<sup>3</sup> Respecto del TAE, hemos reportado que el volumen tisular se reduce ante el tratamiento con agonistas del GLP-1, a pesar de no encontrarse cambios en el peso corporal.<sup>65</sup>

### *Otros abordajes terapéuticos*

Métodos más invasivos, como la cirugía bariátrica, también han sido estudiados en referencia a su impacto sobre el TAE. Aunque solo un estudio no mostró reducciones significativas en el volumen del TAE luego de la cirugía bariátrica, la gran mayoría de los informes al momento muestra una importante mejora en el tejido luego de esta intervención.<sup>66</sup>

## **CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS**

En la actualidad no quedan dudas acerca del rol del TAE en la salud cardiovascular. Las modificaciones en su perfil metabólico y los cambios en su volumen, presentes en numerosos procesos patológicos, se asocian con la aparición de ECV, tanto por fenómenos aterogénicos como por otras causas. Poder contar con métodos no invasivos que permitan evaluar con la mayor exactitud posible el volumen de este tejido, a fin de conocer su valor diagnóstico y pronóstico en diversas enfermedades metabólicas, continúa siendo un desafío. Además, el perfil metabólico y secretorio del TAE no se ve reflejado en la circulación, lo que destaca la necesidad de continuar en la búsqueda de biomarcadores circulantes que ayuden a inferir el comportamiento tisular local. Asimismo, contar con las herramientas antes mencionadas, y conocer en profundidad el metabolismo local de este (no tan

nuevo actor cardiovascular, permitirá no solamente conocer mejor la evolución clínica de los pacientes coronarios, sino desarrollar nuevas estrategias de prevención y tratamientos de las enfermedades cardiovasculares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). [Consultado 6 de mayo de 2024].
2. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol* 27(5):473-483, 2016.
3. Camarena V, et al. Novel atherogenic pathways from the differential transcriptome analysis of diabetic epicardial adipose tissue. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 27:739e50, 2017.
4. Barchuk M, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1 and angiotensin-like protein 4 are associated with the increase of lipoprotein lipase activity in epicardial adipose tissue from diabetic patients. *Atherosclerosis* 288:51-59, 2019.
5. Barchuk M, et al. Untargeted lipidomics reveals a specific enrichment in plasmalogens in epicardial adipose tissue and a specific signature in coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 40(4):986-1000, 2020.
6. Mahabadi AA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 30:850-856, 2009.
7. Rosito GA, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 117:605-613, 2008.
8. Sung KT, et al. Associations between CT-determined visceral fat burden, hepatic steatosis, circulating white blood cell counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *PLoS One* 13:e0207284, 2018.
9. Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Metab Syndr Relat Disord* 12(1):31-42, 2014.
10. Kremen J, et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 91(11):4620-4627, 2006.
11. Dutour A, et al. Secretory type II phospholipase A2 is produced and secreted by epicardial adipose tissue and overexpressed in patients with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 95(2):963-967, 2010.
12. Prescott MF, et al. Development of intimal lesions after leukocyte migration into the vascular wall. *Am J Pathol* 135(5):835-846, 1989.
13. Mazurek T, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 108:2460-2466, 2003.
14. Marwan M, et al. Quantification of epicardial fat by computed tomography: why, when and how? *J Cardiovasc Comput Tomogr* 7(1):3-10, 2013.
15. Rietdorf K, et al. Investigating interactions between epicardial adipose tissue and cardiac myocytes: what can we learn from different approaches? *Br J Pharmacol* 174(20):3542-3560, 2017.
16. Iacobellis G, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5163-5168, 2003.
17. Seker, et al. The impact of diabetes on the association between epicardial fat thickness and extent and complexity of coronary artery disease in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Kardiol Pol* 75:1177e84, 2017.
18. Miksztowicz V, et al. Metalloproteinase 2 and 9 activity increase in epicardial adipose tissue of patients with coronary artery disease. *Curr Vasc Pharmacol* 15(2):135-143, 2017.
19. Aitken-Buck HM, et al. Relationship between

- epicardial adipose tissue thickness and epicardial adipocyte size with increasing body mass index. *Adipocyte* 8:412e20, 2019.
20. Iacobellis G. Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol* 27:13-18, 2016.
  21. Cherian S, et al. Cellular cross-talk between epicardial adipose tissue and myocardium in relation to the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 15:303(8):E937-949, 2012.
  22. Barchuk M, et al. Endothelial lipase is an alternative pathway for fatty acid release from lipoproteins: evidence from a high fat diet model of obesity in rats. *Lipids* 53(10):993-1003, 2018.
  23. Holland WL, et al. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab* 5:167-179, 2007.
  24. Błachnio-Zabielska AU, et al. Increased bioactive lipids content in human subcutaneous and epicardial fat tissue correlates with insulin resistance. *Lipids* 47(12):1131-1141, 2012.
  25. Caesar R, et al. A combined transcriptomics and lipidomics analysis of subcutaneous, epididymal and mesenteric adipose tissue reveals marked functional differences. *PLoS One* 5(7):e11525, 2010.
  26. Tomášová P, et al. Minor lipids profiling in subcutaneous and epicardial fat tissue using LC/MS with an optimized preanalytical phase. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 1113:50-59, 2019.
  27. Barchuk M, et al. Epicardial adipose tissue ceramides are related to lipoprotein lipase activity in coronary artery disease: unfolding a missing link. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 42(8):e242-e251, 2022.
  28. Laaksonen R, et al. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur Heart J* 37:1967-1976, 2016.
  29. Saleem M, et al. Association between sphingolipids and cardiopulmonary fitness in coronary artery disease patients undertaking cardiac rehabilitation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 75:671-679, 2020.
  30. Leihner A, et al. Comparison of recent ceramide-based coronary risk prediction scores in cardiovascular disease patients. *Eur J Prev Cardiol* 29(6):947-956, 2022.
  31. Gaborit B, et al. Assessment of epicardial fat volume and myocardial triglyceride content in severely obese subjects: relationship to metabolic profile, cardiac function and visceral fat. *Int J Obes (Lond)* 36(3):422-430, 2012.
  32. Ballasy N, et al. Potential role of epicardial adipose tissue in coronary artery endothelial cell dysfunction in type 2 diabetes. *FASEB J* 35(10):e21878, 2021.
  33. Karastergiou K, et al. Epicardial adipokines in obesity and coronary artery disease induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30(7):1340-1346, 2010.
  34. García-Vega D, et al. Semaglutide modulates prothrombotic and atherosclerotic mechanisms, associated with epicardial fat, neutrophils and endothelial cells network. *Cardiovasc Diabetol* 23(1):1, 2024.
  35. Leo S, et al. Role of epicardial adipose tissue secretome on cardiovascular diseases. *Biomedicines* 11(6):1653, 2023.
  36. Venteclef N, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J* 36(13):795-805a, 2015.
  37. Fandiño-Vaquero R, et al. Orosomucoid secretion levels by epicardial adipose tissue as a possible indicator of endothelial dysfunction in diabetes mellitus or inflammation in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 235(2):281-288, 2014.
  38. Fernández-Trasancos A, et al. Glucose and inflammatory cells decrease adiponectin in epicardial adipose tissue cells: paracrine consequences on vascular endothelium. *J Cell Physiol* 231(5):1015-1023, 2016.
  39. Rizzuto AS, et al. Exploring the role of epicardial



- adipose-tissue-derived extracellular vesicles in cardiovascular diseases. *iScience* 27(4):109359, 2024.
40. Thankam FG, et al. Ischemia challenged epicardial adipose tissue stem cells-derived extracellular vesicles alter the gene expression of cardiac fibroblasts to cardiomyocyte like phenotype. *Transl Res* 254:54-67, 2023.
  41. Ernault AC, et al. MicroRNAs in extracellular vesicles released from epicardial adipose tissue promote arrhythmogenic conduction slowing. *Heart Rhythm* 20(12):805-814, 2023.
  42. Kim IK, et al. The role of epicardial adipose tissue-derived microRNAs in the regulation of cardiovascular disease: a narrative review. *Biology (Basel)* 12(4):498, 2023.
  43. Vacca M, et al. Integrative miRNA and whole-genome analyses of epicardial adipose tissue in patients with coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 109(2):228-239, 2016.
  44. Marwan M, Achenbach S. Quantification of epicardial fat by computed tomography: why, when and how? *J Cardiovasc Comput Tomogr* 7:3-10, 2013.
  45. Commandeur F, et al. Fully automated CT quantification of epicardial adipose tissue by deep learning: a multicenter study. *Radiol Artif Intellig* 1:e19, 2019.
  46. Rodríguez-Granillo GA, et al. Prognostic value of vascular calcifications and regional fat depots derived from conventional chest computed tomography. *J Thoracic Imaging* 34:33-40, 2019.
  47. Cheng VY, et al. Pericardial fat burden on ECG-gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc Imaging* 3:352-360, 2016.
  48. Li X, et al. Automatic quantification of epicardial adipose tissue volume. *Med Phys* 48(8):4279-4290, 2021.
  49. West HW, et al. Deep-learning for epicardial adipose tissue assessment with computed tomography: implications for cardiovascular risk prediction. *JACC Cardiovasc Imaging* 16(6):800-816, 2023.
  50. Launbo N, et al. Targeting epicardial adipose tissue with exercise, diet, bariatric surgery or pharmaceutical interventions: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 22(1):e13136, 2021.
  51. Saco-Ledo G, et al. Physical exercise and epicardial adipose tissue: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 22(1):e13103, 2021.
  52. Nyawo TA, et al. Physical exercise potentially targets epicardial adipose tissue to reduce cardiovascular disease risk in patients with metabolic diseases: oxidative stress and inflammation emerge as major therapeutic targets. *Antioxidants* 10(11):1758, 2021.
  53. Bairapareddy KC, et al. Effect of aerobic exercise on echocardiographic epicardial adipose tissue thickness in overweight individuals. *Diabetes Metab Syndr Obes* 11:303-312, 2018.
  54. Kim YH, et al. Effects of regular taekwondo intervention on health-related physical fitness, cardiovascular disease risk factors and epicardial adipose tissue in elderly women with hypertension. *Int J Environ Res Public Health* 18(6):2935, 2021.
  55. Ersan Demirci D, et al. Reversal of metabolic syndrome with weight loss decreases epicardial fat more than weight loss alone in women with obesity. *Turk Kardiyol Dern Ars* 50(1):45-56, 2022.
  56. Rabkin SW, Campbell H. Comparison of reducing epicardial fat by exercise, diet or bariatric surgery weight loss strategies: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 16(5):406-415, 2015.
  57. Ziyrek M, et al. Metformin monotherapy significantly decreases epicardial adipose tissue thickness in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* 38:419-423, 2019.
  58. Güneş H, et al. Effects of metformin on epicardial adipose tissue and atrial electromechanical delay of obese children with insulin resistance. *Cardiol Young* 30:1429-1432, 2020.
  59. Parisi V, et al. Statin therapy modulates thickness and inflammatory profile of human epicardial adipose tissue. *Int J Cardiol* 274:326-330, 2019.

60. Sacks HS, et al. Inflammatory genes in epicardial fat contiguous with coronary atherosclerosis in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: changes associated with pioglitazone. *Diabetes Care* 34:730-733, 2011.
61. Distel E, et al. Early induction of a brown-like phenotype by rosiglitazone in the epicardial adipose tissue of fatty Zucker rats. *Biochimie* 94:1660-1667, 2012.
62. Sato T, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol* 17:6, 2018.
63. Iacobellis G, Gra-Menendez S. Effects of dapagliflozin on epicardial fat thickness in patients with type 2 diabetes and obesity. *Obesity (Silver Spring)* 28:1068-1074, 2020.
64. Díaz-Rodríguez E, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. *Cardiovasc Res* 114:336-346, 2018.
65. Berg G, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues on epicardial adipose tissue: A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 16(7):102562, 2022.
66. Pereira JPS, et al. Epicardial adipose tissue changes after bariatric and metabolic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 33(11):3636-3648, 2023.

# Icosapento de etilo en pacientes de alto riesgo vascular

## *Icosapent ethyl in patients at high vascular risk*

Dr. Jorge O. Kriskovich

Médico especialista en cardiología y medicina del deporte. Jefe de Servicio de Cardiología del Ejercicio, Departamento de Prevención Cardiovascular (DEPRECAV), Instituto de Cardiología de Corrientes "Juana F. Cabral", Corrientes, Argentina

### Resumen

La evidencia respalda firmemente el uso de icosapento de etilo (IPE) como una herramienta eficaz y segura en la prevención secundaria y, posiblemente, en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo vascular. Su capacidad para mejorar el perfil lipídico y potencialmente estabilizar la aterosclerosis coronaria lo convierte en un componente importante de la estrategia terapéutica en esta población de pacientes. Actualmente, el IPE está indicado como terapia complementaria al tratamiento con estatinas de máxima tolerancia para ayudar a reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria y angina inestable que requieren hospitalización en pacientes adultos con niveles de triglicéridos (TG)  $\geq 150$  mg/dl y enfermedad cardiovascular (ECV) o diabetes mellitus (DM) establecida con dos o más factores de riesgo de ECV adicionales. También se utiliza como terapia complementaria a la dieta para reducir la hipertrigliceridemia ( $\geq 500$  mg/dl) y es el primer producto de aceite de pescado aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para reducir los eventos cardiovasculares en adultos, habiendo demostrado efectos beneficiosos adicionales en la progresión de la aterosclerosis coronaria y otros marcadores de riesgo cardiovascular. Si bien el tratamiento con IPE generalmente se tolera bien y tiene un perfil de seguridad muy bueno, se ha observado un incremento en la incidencia de fibrilación auricular, en especial en los pacientes con antecedentes de esta alteración. El análisis de rentabilidad de la incorporación de esta molécula al arsenal terapéutico resultó favorable en los EE. UU. Se requiere una evaluación individualizada de cada paciente, una consideración de costos con datos locales y preferencias del enfermo antes de iniciar el tratamiento con IPE.

**PALABRAS CLAVE:** icosapento de etilo, aterosclerosis, riesgo cardiovascular alto, hipertrigliceridemia

### Abstract

Evidence strongly supports the use of icosapent ethyl (IE) as an effective and safe tool in secondary prevention and possibly primary prevention of cardiovascular events in high vascular risk patients. Its ability to improve the lipid profile and potentially stabilize coronary atherosclerosis makes it an important component of the therapeutic strategy in this patient population. Currently, IE is indicated as an adjunct therapy to maximally tolerated statin therapy to help reduce the risk of myocardial infarction, stroke, coronary revascularization, and unstable angina requiring hospitalization in adult patients with TG levels  $\geq 150$  mg/dl and established CVD or Diabetes with two or more additional CVD risk factors. It is also used as an adjunct therapy to diet to reduce hypertriglyceridemia ( $\geq 500$  mg/dl) and is the first fish oil product approved by the FDA to reduce cardiovascular events in adults, having demonstrated additional beneficial effects on the progression of coronary atherosclerosis and other cardiovascular risk markers. Although IE is generally well tolerated and has a very good safety profile, an increased incidence of atrial fibrillation has been observed, especially in patients with a history of atrial fibrillation. The IE cost-effectiveness analysis was favorable in the USA. Individualized evaluation of each patient, consideration of costs with local data, and patient preferences are required before initiating treatment with IE.

**KEYWORDS:** icosapent ethyl, atherosclerosis, high cardiovascular risk, hypertriglyceridemia

## INTRODUCCIÓN

El riesgo vascular (RV), caracterizado por la posibilidad de presentar eventos cardiovasculares adversos, sigue siendo una de las principales preocupaciones de salud pública a nivel mundial. A pesar de los avances significativos en la prevención

y el tratamiento, las tasas de morbimortalidad asociadas con las enfermedades cardiovasculares (ECV) continúan siendo sustanciales. En este contexto, la identificación y la gestión de los factores de RV se han convertido en un objetivo fundamental en la atención médica contemporánea. Los pacientes con alto RV, ya sea debido a antecedentes de ECV establecida o a la presencia de múltiples factores de riesgo, representan una población especialmente vulnerable que requiere

Recibido el 20 de mayo de 2024 – Aceptado el 24 mayo de 2024  
El autor declara no tener conflictos de interés.



estrategias terapéuticas efectivas y seguras.<sup>1</sup> Una de las intervenciones farmacológicas que ha suscitado interés reciente es el uso de icosapento de etilo (IPE). Se trata de un éster etílico del ácido eicosapentaenoico (EPA), un ácido graso omega-3 con propiedades antiinflamatorias, antiaterogénicas y triglicéridémicas bien documentadas.

Esta revisión tuvo como objetivo examinar críticamente la evidencia clínica disponible sobre el uso de IPE en pacientes de alto RV. Se analizaron los mecanismos de acción, la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de este agente, con el fin de proporcionar una evaluación integral de su papel en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares en esta población de pacientes. Entender el lugar del IPE en la gestión del RV puede tener importantes repercusiones clínicas para la toma de decisiones terapéuticas y el diseño de estrategias de atención cardiovascular centradas en el paciente.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Su principal mecanismo de acción es la reducción de los niveles de triglicéridos (TG) plasmáticos. El EPA es un sustrato de la enzima acil-CoA sintetasa, que compete con ácidos grasos de cadena larga para su activación. Esto conduce a una disminución de la síntesis de TG hepáticos y, por lo tanto, a una reducción en los niveles de TG en sangre. Además de su efecto hipotriglicéridémico, el EPA también muestra propiedades antiinflamatorias. Se ha demostrado que reduce la expresión de citoquinas proinflamatorias y adhesión de leucocitos, lo que puede contribuir a la estabilización de las placas ateroscleróticas y a la prevención de eventos cardiovasculares.

También se ha demostrado (*in vitro*) mejora de la función endotelial, reducción de la agregación plaquetaria y modulación de la expresión de genes relacionados con el metabolismo lipídico y la inflamación.<sup>2</sup>

La reducción de la apolipoproteína B (apoB) en sangre que genera el IPE tiene repercusiones directas en la reducción del RV, ya que el potencial aterogénico de esta molécula está ampliamente demostrado y, de hecho, es un objetivo terapéutico.<sup>3</sup>

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

El IPE es una composición pura de EPA al 99.99%. La función del EPA incluye la reducción de la agregación plaquetaria, la vasodilatación, la antiproliferación, la estabilización de la placa y la reducción de la acción de los lípidos. El IPE se absorbe en los fosfolípidos de membrana y en las placas coronarias, y se cree que tiene efectos beneficiosos en el camino desde la formación de la placa hasta su ruptura.<sup>4</sup> El EPA tiene una estructura química única que le permite cambiar las propiedades de las membranas celulares.<sup>5</sup> El ácido graso de 20 carbonos contiene EPA en el que de otro modo estaría presente el ácido graso omega-6 ácido araquidónico (AA). Mientras que el AA tiende a producir formas proinflamatorias y protrombóticas, el EPA tiene el efecto contrario. Se propone que el aumento de la proporción EPA:AA aumenta los beneficios cardiovasculares, mientras que una proporción más baja de EPA:AA produce mayores riesgos de ECV. Así lo explican los mediadores asociados con el EPA y el AA. La prostaglandina E2 (PGE2), el leucotrieno B4 (LTB4) y el tromboxano A2 (TXA2) resultan del AA como precursor metabólico. El EPA, por otro lado, es un precursor de las resolvinas y compete con el AA por su inclusión en los fosfolípidos de la membrana, lo que causa una disminución de los efectos inflamatorios.<sup>6</sup>

- **Absorción:** después de la administración oral, el IPE se hidroliza rápidamente en el tracto gastrointestinal para liberar EPA libre, que luego se absorbe principalmente en el intestino delgado.
- **Distribución:** el EPA se incorpora a los fosfolípidos celulares y los TG, y se distribuye a través de la circulación sistémica hacia los tejidos periféricos y las células inflamatorias.
- **Metabolismo:** el EPA experimenta metabolismo en el hígado mediante betaoxidación y elongación, aunque en menor medida que otros ácidos grasos omega-3 como el ácido docosahexaenoico (DHA).
- **Eliminación:** los metabolitos de EPA se excretan principalmente en forma de CO<sub>2</sub> a través de la respiración y, en menor medida, en la orina.

## ESTUDIOS CLÍNICOS RELEVANTES

El REDUCE-IT se diseñó para comparar las tasas de eventos isquémicos a 5 años entre participantes de alto riesgo que recibieron 2 g de IPE dos veces al día o placebo equivalente.<sup>7,8</sup> Es el estudio fundamental (pivotal) de este agente en esta población. Incluyó a más de 8000 participantes adultos hipertriglicéridémicos tratados con estatinas, de edad  $\geq 45$  años con ECV establecida o de edad  $\geq 50$  años con DBT y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. El 93% estaban tomando una estatina de intensidad moderada a alta al inicio del estudio. Esta investigación demostró una reducción significativa del riesgo relativo del 25% en el criterio de valoración compuesto de eventos cardiovasculares graves en el grupo tratado con IPE, en comparación con el placebo (*hazard ratio* [HR]: 0.75, intervalo de confianza del 95% [IC 95%: 0.68 a 0.83,  $p < 0.001$ ), y un número necesario a tratar (NNT) de 21. Las mayores reducciones del riesgo relativo (RR) en el criterio de valoración compuesto primario fueron demostradas en los subgrupos que representaban edad  $< 65$  años, TG iniciales  $\geq 200$  mg/dl, junto con colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc)  $\leq 35$  mg/dl y proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCRhs) inicial  $\leq 2$  mg/l, como en los diferentes grupos de filtrado glomerular.<sup>9</sup> Tuvo una duración media de seguimiento de aproximadamente 4.9 años. Esto permite una evaluación adecuada de los resultados a largo plazo, lo que es fundamental para ECV crónicas. Un subanálisis de lipoproteína(a) (Lp[a]) evidenció la relación de esta molécula con el incremento de la tasa de eventos vasculares, y el grupo tratado con IPE tuvo una reducción de la Lp(a), independientemente del valor inicial de esta, sin modificación significativa.<sup>10</sup>

El estudio EVAPORATE utilizó la tomografía de coherencia óptica para evaluar el efecto del IPE sobre la progresión de la aterosclerosis coronaria en pacientes con TG elevados y enfermedad coronaria estable. Se encontró que el IPE redujo significativamente la progresión de la placa coronaria, en comparación con el placebo.<sup>11</sup>

El STRENGTH fue realizado principalmente con ácido graso omega-3 carboxílico. Este estudio proporcionó datos adicionales sobre la seguridad y eficacia del tratamiento con ácidos grasos omega-3 en pacientes con alto riesgo cardiovascular.<sup>12</sup>

El ANCHOR *Study* fue un ensayo clínico aleatorizado, de 12 semanas de duración, que evaluó la seguridad y eficacia del IPE en 702 pacientes de alto riesgo cardiovascular, y valores de TG entre 200 y 499 mg/dl y de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) entre 40 y 99 mg/dl, en tratamiento con estatinas. Los grupos fueron IPE 4 g/día o placebo. En los paciente con PCR  $> 2$  mg/l hubo una reducción significativa de los TG (-20%;  $p < 0.0001$ ), del colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no HDLc) (-12.3%;  $p < 0.0001$ ), del colesterol total (CT) (-11.1%;  $p < 0.0001$ ), de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (-21.0%;  $p < 0.0001$ ), de la apoB (-7.4%;  $p = 0.0021$ ), de la apoCIII (-16%;  $p < 0.0001$ ) y de la hsPCR (-17.9%;  $p = 0.0213$ ).<sup>13</sup>

## SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

En general, el IPE ha demostrado ser seguro en los ensayos clínicos y en estudios observacionales. Los eventos adversos reportados son, en su mayoría, leves a moderados y comparables a los observados en el grupo placebo. Los más comunes incluyen síntomas gastrointestinales como dispepsia, náuseas y diarrea, y suelen ser transitorios y autolimitados. Se ha observado que tomar el medicamento con alimentos puede ayudar a reducir la incidencia de estos efectos secundarios.<sup>7</sup>

A diferencia de otros agentes utilizados para reducir los TG, el IPE no ha demostrado un aumento significativo en los niveles de LDLc, lo que lo hace una opción atractiva en pacientes con hipertriglicéridemia y ECV.<sup>8</sup>

El metanálisis de Lombardi *et al.*<sup>14</sup> mostró un incremento de la fibrilación auricular asociada con el uso de ácidos grasos omega-3; sin embargo, el análisis *post hoc* del REDUCE-IT<sup>15</sup> demostró que este incremento se dio en la población con antecedentes de fibrilación auricular, mientras que los casos nuevos fueron solo del 0.6%.

Se debe tener precaución al administrar IPE en combinación con otros medicamentos que afecten la coagulación sanguínea, ya que puede aumentar el riesgo de sangrado. Se recomienda precaución particular en pacientes que toman anticoagulantes como la warfarina u otros agentes antiagregante plaquetarios.<sup>5</sup>

## Consideraciones especiales

*Embarazo y lactancia:* no hay suficiente evidencia sobre la seguridad del IPE durante el embarazo y la lactancia. Se debe evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio antes de administrar este medicamento a embarazadas o mujeres en período de lactancia.

*Insuficiencia hepática y renal:* no se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Se recomienda precaución en estos grupos de pacientes y ajuste de dosis si es necesario.

## Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Utilizando el enfoque GRADE, la calidad de la evidencia para el uso de IPE en pacientes de alto RV se consideraría alta debido al diseño robusto del estudio, el tamaño de la muestra significativo, la consistencia de los resultados, el seguimiento a largo plazo y los resultados clínicamente relevantes. Esto proporciona una base confiable para su uso en la práctica clínica.<sup>2</sup>

## ANÁLISIS DE RENTABILIDAD

La rentabilidad del IPE se expresó como la relación costo-efectividad incremental (ICER, por su sigla en inglés) en costo por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganados con el uso de IPE, en comparación con la atención estándar, de acuerdo con datos del sistema de salud de EE. UU.<sup>16</sup> El IPE se consideró altamente rentable si la ICER era inferior a 50 000 dólares por AVAC ganado, intermedio si estaba entre 50 000 dólares/AVAC y 150 000 dólares/AVAC, y de baja rentabilidad si superaba los 150 000 dólares. En diferentes modelos de simulación las probabilidades de que alcanzara estos umbrales fueron de 86.2%, 96.9% y 99.6%, respectivamente.

## CONCLUSIONES

En los pacientes de alto y muy alto RV, si se realiza una prevención óptima y terapia farmacológica con estatinas y antiagregantes, aún persiste un elevado riesgo residual. En este contexto, la hipertrigliceridemia es un potente predictor de episodios cardiovasculares y solo el IPE ha demostrado reducir eventos clínicos junto al

volumen de la placa coronaria y de los marcadores de inflamación. Es por esto que se recomienda IPE 2 g dos veces al día.<sup>17</sup> Si bien hay evidencia de costo-efectividad favorable en otros países, se necesitan estudios con datos locales para esta evaluación en nuestro contexto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arias, V, Lozada, A, Kriskovich Jure JO, Allende G, Olmedo M, Corral, P, Nogueira JP, et al. Manejo de Lípidos y Aterosclerosis 2020. Guía de Práctica Clínica. Comité de Lípidos y Aterosclerosis de la Federación Argentina de Cardiología (FAC). V. Arias et al / Rev Fed Arg Cardiol. 2021; 50 (Supl. 3 Manejo de lípidos y aterosclerosis 2020): 5-32.
2. Huston J, Schafner H, Cox A, Sperry A, Mcgee S, Lor P, et al. A Critical Review of Icosapent Ethyl in Cardiovascular Risk Reduction. American Journal of Cardiovascular Drugs (2023) 23:393–406. <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00583-8>.
3. Nogueira JP, Vargas-Uricoechea H, Navarrete S. ¿Cómo mitigar el riesgo residual?: manejo de factores de riesgo, estrategia holística de abordaje del riesgo cardiovascular y objetivos de tratamiento diferentes a LDL (c-no-HDL, Lp(a), TG, apoB). Rev Colomb Cardiol. 2023;30(Supl 2).
4. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet (London, England). 2007;369(9567):1090. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60527-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60527-3).
5. Brinton EA, Mason RP. Prescription omega-3 fatty acid products containing highly purified eicosapentaenoic acid (EPA). Lipids Health Dis. 2017;16:23. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0415-8>.
6. Nelson JR, Raskin S. The eicosapentaenoic acid:arachidonic acid ratio and its clinical utility in cardiovascular disease. Postgrad Med. 2019;131(4):268–77. <https://doi.org/10.1080/00325481>.

7. Bhatt DL, Steg G, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. REDUCE-IT Investigators. *Circulation*. 2019;380(1):11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1812792>.
8. Gaba P, Bhatt DL, Mason RP, REDUCE-IT Investigators, et al. Benefits of icosapent ethyl for enhancing residual cardiovascular risk reduction: a review of key findings from REDUCE-IT. *J Clin Lipidol*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.05.067>.
9. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, Miller M, Steg G, Brinton EA, et al. Benefits of icosapent ethyl across the range of kidney function in patients with established cardiovascular disease or diabetes: REDUCE-IT RENAL. *Circulation*. 2021;144(22):1750–9.
10. Szarek M, Bhatt DL, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Tardif JC, et al. Lipoprotein(a) Blood Levels and Cardiovascular Risk Reduction With Icosapent Ethyl. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 83, N° 16, 2024.
11. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Muhlestein JB, Le VT, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J*. 2020;41(40):3925–32. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa652>.
12. Nissen SE, Lincoff AM, Wolski K, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Ridker P, et al. Association between achieved  $\omega$ -3 fatty acid levels and major adverse cardiovascular outcomes in patients with high cardiovascular risk: a secondary analysis of the STRENGTH Trial. *JAMA cardiology*. 2021. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.1157>.
13. Miller M, Ballantyne CM, Bays HE, Granowitz C, Doyle RT, Juliano RA, et al. Effects of Icosapent Ethyl (Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester) on Atherogenic Lipid/Lipoprotein, Apolipoprotein, and Inflammatory Parameters in Patients With Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein (from the ANCHOR Study) *The American Journal of Cardiology*, Volume 124, Issue 5, 1 September 2019, Pages 696-701.
14. Lombardi M, Chiabrando JG, Vescovo GM, Bressi E, Del Buono MG, Carbone S, et al. Impact of Different Doses of Omega-3 Fatty Acids on Cardiovascular Outcomes: a Pairwise and Network Meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep*. 2020 Jul 16;22(9):45. doi: 10.1007/s11883-020-00865-5.
15. Olshansky B, Bhatt DL, Miller M, Steg G, Brinton EA, Jacobson TA, et al. Cardiovascular Benefits of Icosapent Ethyl in Patients With and Without Atrial Fibrillation in REDUCE-IT. *Journal of the American Heart Association*. Volume 12, Issue 5, 7 March 2023
16. Weintraub WE, Bhatt DL, Zhang Z, Dolman S, Boden WE, Bress AP, et al. Cost-effectiveness of Icosapent Ethyl for High-risk Patients With Hypertriglyceridemia Despite Statin Treatment. *JAMA Network Open*. 2022;5(2):e2148172. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.48172.
17. Pedro-Boteta J, Barrios V, Sánchez-Margalet V, Tamargo J, Arrieta F, Gámez JM, et al. Tratamiento de la hipertrigliceridemia con icosapento de etilo en pacientes de alto/muy alto riesgo cardiovascular. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Diabetes. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. Volume 70, Supplement 1, March 2023, Pages 51-62.



# Ácidos grasos omega-3 y enfermedad cardiovascular

## *Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease*

Dra. Valeria Zago

CONICET; Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Cátedra de Bioquímica Clínica I, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica; Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El interés en los posibles beneficios cardiovasculares de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AG n-3) no es nuevo, comenzó en la década de 1940<sup>1,2</sup> y se amplificó con un ensayo histórico posterior que mostró una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) después de un infarto agudo de miocardio.<sup>3</sup> Sin embargo, desde entonces ha circulado mucha controversia debido a resultados discordantes entre varios estudios, e incluso metanálisis, lo que hace que se sigan estudiando para tratar de entender mejor los mecanismos por los cuales podrían tener o no esos efectos sobre la ECV.

### ¿CUÁLES SON LOS TIPOS Y FUENTES DE AG N-3?

Los AG n-3 son ácidos grasos esenciales, por lo cual deben obtenerse a través de la dieta, ya que los seres humanos carecen de las enzimas necesarias para sintetizarlos.<sup>4</sup> Los AG n-3 más relevantes son tres: alfa-linolénico (ALA), eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA).

Los AG n-3 existen en varias fuentes: productos vegetales como nueces, aceites vegetales, semillas de chía, nueces y semillas de lino son fuentes dietéticas de ALA.<sup>5</sup> Los seres humanos convierten un pequeño porcentaje de ALA en DHA mediante pasos enzimáticos, que incluyen el EPA como intermediario.

El EPA y el DHA también pueden existir en fuentes dietéticas de origen marino, como el pescado, los mariscos y las microalgas.<sup>6</sup> Los AG n-3 a menudo se consumen en forma de suplementos de aceite de

pescado. Aunque estos suplementos han ganado popularidad, su impacto en la mitigación del riesgo cardiovascular (CV) es limitado debido a la falta de regulación en el procesamiento y a una calidad poco clara en cuanto al contenido de EPA o DHA.<sup>7</sup> Finalmente, los AG n-3 existen en formulaciones purificadas altamente concentradas, disponibles con prescripción médica, tanto de mezclas EPA/DHA como de icosapenteno de etilo (IPE, éster etílico estable purificado de EPA), y es este último estudiado en importantes ensayos clínicos recientes.

### ¿CUÁL ES EL ROL DE LOS AG N-3 EN LA ECV?

A pesar del control eficaz de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con intervenciones orales y no orales, el riesgo CV persiste, probablemente debido, en parte, a los niveles elevados de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), un tipo de dislipidemia particularmente prevalente en pacientes con diabetes y enfermedades metabólicas.<sup>8-10</sup>

Los triglicéridos (TG) elevados se pueden utilizar como marcador de niveles altos de estas lipoproteínas, y la creciente evidencia clínica ha asociado la hipertrigliceridemia con el riesgo residual de ECV aterosclerótica.<sup>11-13</sup> Los datos que respaldan la relación causal entre los TG y la ECV han llevado a centrarse en abordar la hipertrigliceridemia para disminuir progresivamente el riesgo de futuros eventos CV.

Sin embargo, dichos estudios no pueden determinar la independencia de los TG como factor de riesgo, ya que las variantes a menudo tienen efectos

pleiotrópicos que pueden influir en la etiología de la enfermedad.<sup>14</sup> De hecho, las LRT incitan a la inflamación en un grado mucho mayor que las partículas de LDL y, por lo tanto, el aumento de estas lipoproteínas puede contribuir al componente inflamatorio del riesgo residual.<sup>15</sup>

Además, las terapias hipolipemiantes para la hipertrigliceridemia, como los fibratos y la niacina, no han demostrado beneficios para mitigar el riesgo CV cuando se usan junto con estatinas. Dado que los AG n-3 también pueden reducir eficazmente los niveles de TG, ocuparon un lugar central cuando varios ensayos mostraron resultados incongruentes en la reducción de los eventos CV. Se ha planteado la hipótesis de que el beneficio potencial de los AG n-3 para disminuir los eventos CV puede ir más allá de sus efectos reductores de TG y que estaría dado por efectos pleiotrópicos que conducen a una reducción de la aterosclerosis.

### **¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS AG N-3?**

Reducción de TG. Los AG n-3 reducen los TG mediante varios mecanismos que continúan investigándose activamente. En particular, los AG n-3 aumentan la tasa de oxidación de los ácidos grasos e inhiben la acil-CoA:1,2-diacilglicerolaciltransferasa (DGAT) que, a su vez, reduce la lipogénesis y la posterior producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado.<sup>16,17</sup>

Además, el EPA inhibe la lipólisis inducida por citoquinas y la expresión genética relacionada en el tejido adiposo.<sup>18,19</sup> Si bien no se comprende completamente la contribución a la reducción de TG, el EPA es un potente agonista de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), en comparación con otros ácidos grasos poliinsaturados (PUFA, por su sigla en inglés).<sup>20</sup> Se sabe que los agonistas de PPAR reducen los TG, incluidas las tiazolidindionas (agonistas de PPAR- $\gamma$ ) y los fibratos (agonistas de PPAR- $\alpha$ ).

Finalmente, también se ha demostrado que el tratamiento con IPE disminuye los niveles de apolipoproteína C3 (apoC3) en pacientes con TG elevados, lo que causa mayor actividad de la lipoproteína lipasa y endocitosis de partículas

de lipoproteína mediada por receptores.<sup>21</sup> Más recientemente, Grevengoed y col. identificaron un mecanismo potencialmente nuevo para reducir los TG al caracterizar abundantes N-acil taurinas (NAT) derivadas de AG n-3 en la bilis y el plasma.<sup>22</sup> Ciertos miembros de estas NAT tuvieron efectos potentes al inhibir la hidrólisis de triacilglicerol y absorción de lípidos por parte de los enterocitos intestinales, lo que resulta en niveles más bajos de TG en el plasma humano y en el hígado de animales alimentados con una dieta rica en grasas. Por lo tanto, los mecanismos precisos de reducción de TG para los AG-n3 continúan evolucionando, pero es probable que sea un proceso multifactorial relacionado con la lipogénesis, la beta oxidación, la actividad de la lipoproteína lipasa y la expresión de genes vinculados con el metabolismo adiposo de lípidos y lipoproteínas.

### *Mecanismos más allá de la reducción de los triglicéridos*

Las hipótesis actuales incluyen efectos pleiotrópicos mediados por EPA y efectos antiinflamatorios y antitrombóticos posteriores. Los ensayos MARINE y ANCHOR con IPE sugieren efectos antiinflamatorios, con reducción de LDL oxidadas, lipoproteínas remanentes, fosfolipasa A2 asociada con lipoproteínas (Lp-PLA2) y proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCRhs),<sup>23</sup> al tiempo que aumentan la secreción de la citoquina interleuquina (IL)-10, en comparación con los controles con placebo.<sup>24</sup> También existen diferencias entre EPA y DHA en sus efectos sobre la oxidación de lípidos y la función endotelial,<sup>25</sup> que probablemente estén mediados por variaciones en la forma en que se integran en la membrana celular.<sup>26</sup> El EPA estabiliza la bicapa de fosfolípidos al permitir que el colesterol permanezca distribuido de manera más uniforme, mientras que el DHA afecta la fluidez de la membrana al promover la formación de dominios desordenados, lo que posteriormente altera la membrana celular.<sup>27</sup> La reducción de los dominios ricos en colesterol mediados por el EPA puede aliviar la inflamación y mejorar la disfunción endotelial. Dado que la aterosclerosis es producto de la disfunción e inflamación endotelial y se asocia con cambios en la estructura lipídica de la membrana con aumento de la permeabilidad, oxidación de los lípidos y generación de especies

reactivas de oxígeno, la capacidad de modular estas vías con EPA es prometedora.

## ¿DISMINUYEN LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES?

Se han realizado varios ensayos clínicos aleatorizados de AG n-3 para reducir eventos CV. El estudio histórico inicial fue el GISSI-Prevenzione, que evaluó la eficacia de los AG n-3 (1 g de EPA y DHA) en 11 323 sobrevivientes de un infarto agudo de miocardio (IAM) reciente. Mostró una reducción del 10% de los eventos CV graves en los pacientes tratados con suplementos, en comparación con los controles no tratados. Sin embargo, solo el 5% de los pacientes tomaban estatinas al inicio del estudio, lo que hace que sea menos generalizable a la práctica clínica actual.<sup>3</sup> Sin embargo, ensayos clínicos posteriores a gran escala y en diferentes poblaciones, no lograron demostrar el beneficio de los AG n-3: el estudio ORIGIN (1 g de EPA + DHA) investigó una población de pacientes con alto riesgo de sufrir eventos CV que tenían intolerancia a la glucosa o diabetes; el estudio ASCEND (1 g de EPA + DHA), también analizó a pacientes con diabetes, pero sin enfermedad CV establecida; el STRENGTH (4 g/día de EPA + DHA), hizo foco en pacientes con alto riesgo CV con hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), mientras que el OMEMI (1.9 g de EPA + DHA) investigó a pacientes de entre 70 y 82 años con IAM reciente.

Si bien los ensayos discutidos anteriormente incluyeron formulaciones combinadas de EPA y DHA, el estudio JELIS, en 2007, investigó de manera específica 1.8 g de IPE vs. tratamiento con estatinas en pacientes sin antecedentes de ECV. Hubo una reducción del riesgo relativo del 19% en eventos de ECV aterosclerótica, durante una mediana de seguimiento de 4.6 años. Sorprendentemente, la disminución de los eventos coronarios observados con el EPA fue independiente de la reducción del LDLc, lo que indica que otros factores influyen en estos efectos beneficiosos. Además, el EPA fue más eficaz en el grupo de pacientes con niveles altos de TG ( $\geq 150$  mg/dl) y niveles bajos de HDL ( $< 40$  mg/dl), en los que hubo una reducción del 52% en los eventos de ECV.<sup>28</sup> En 2019 se publicó el REDUCE-IT, un estudio aleatorizado y a doble ciego que

evaluó el aporte suplementario con 4 g/día de IPE vs. placebo en 8179 pacientes en prevención secundaria, tratados con dosis moderada y alta de estatinas, y que fueron seguidos durante 4.9 años.<sup>29</sup> Este estudio incluyó pacientes con ECV o diabetes más otro factor de riesgo CV, con valores de TG entre 135 y 499 mg/dl. Durante el seguimiento se observó una reducción del 25% en la mortalidad CV, el IAM y el accidente cerebrovascular (ACV) no fatal, la revascularización coronaria o la angina inestable. Los criterios secundarios de valoración se redujeron un 26%. Cabe resaltar que la dosis total utilizada de 4 g diarios fue una dosis más alta que la de ensayos anteriores, y la formulación de un éster etílico de EPA altamente purificado también difería de estudios anteriores que no habían logrado mostrar beneficios con los AG n-3. En comparación, el JELIS había utilizado una dosis más baja de IPE: 1.8 g. En el REDUCE-IT se informaron más eventos adversos relacionados con sangrado y hospitalización por fibrilación/aleteo auricular. Por otro lado, la dosis de 4 g se asoció con niveles séricos de EPA similares a los hallados en el JELIS, pero en una población japonesa con alto consumo de pescado. Los niveles de EPA plasmáticos, entonces, no parecen justificar estos efectos adversos.

El ensayo RESPECT-EPA examinó específicamente la utilidad del IPE en una población en prevención secundaria; 2506 pacientes japoneses con enfermedad coronaria estable y una relación EPA/ácido araquidónico inferior a 0.4 fueron asignados al azar a 1.8 g de IPE más estatina o a estatina sola. Se observó una tendencia hacia el beneficio del IPE en el criterio de valoración primario (muerte CV, IAM no mortal, infarto cerebral no mortal, angina inestable y revascularización coronaria) y reducción significativa en el criterio de valoración secundario (muerte cardíaca súbita, IAM, angina inestable o revascularización coronaria), resultados que se suman a la evidencia existente del beneficio del EPA en la disminución de los eventos coronarios, independientemente del grupo placebo, a pesar de no ser tan robusto.

Por lo tanto, si bien los ensayos con AG n-3 mixtos no han logrado reducir los eventos CV, el REDUCE-IT demostró rigurosamente la eficacia de dosis altas de IPE en pacientes con



hipertrigliceridemia que toman estatinas con máxima tolerancia, y con ECV o diabetes y factores de riesgo de ECV. Sumado a esto, varios estudios de imágenes han confirmado el beneficio de las formulaciones de EPA con respecto a la aterosclerosis. El ensayo CHERRY, que utilizó IPE en combinación con pitavastatina, mostró una reducción significativa en el volumen del ateroma (evaluado mediante ecografía intravascular), en comparación con pitavastatina sola. Además, en estudio EVAPORATE, 4 g/día de IPE redujeron las tasas de progresión de la placa y afectaron el volumen y la composición de esta en un ensayo de 80 pacientes.<sup>30</sup>

### **¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES ACTUALES?**

Si bien la dieta saludable es un pilar de la prevención CV y hoy en día se aconseja la dieta mediterránea o similar (clase I, nivel A), con un aporte de AG n-3 a través del pescado, a partir de los resultados del REDUCE-IT y sus diversos subestudios, las directrices para el tratamiento de las dislipidemias en el adulto han incorporado al IPE en sus recomendaciones.

Actualmente, se recomienda al IPE como complemento del tratamiento con estatinas en máxima dosis tolerada, para reducir el riesgo de IAM, ACV, revascularización coronaria y angina inestable que requiera hospitalización, en pacientes adultos con TG en ayunas o sin ayuno > 150 mg/dl y ECV o diabetes establecida y más de dos factores de riesgo de ECV. No existen criterios particulares para los niveles de LDLc, ya que el IPE proporciona beneficio CV, independientemente de los valores iniciales de LDLc. Además, como complemento de la dieta para reducir los niveles de TG en pacientes adultos con hipertrigliceridemia grave ( $\geq 500$  mg/dl). Sin embargo, la prescripción de AG n-3 en dosis altas en pacientes con fibrilación auricular o aleteo mal controlado debería evitarse, dado los resultados observados tanto en el REDUCE-IT como en el STRENGTH de mayor riesgo para estos.

Las directrices de la Asociación Estadounidense de Diabetes de 2020 establecen que para los pacientes que toman estatinas, con valores de LDLc bien controlados y de TG entre 135 y 499 mg/dl,

se puede considerar la adición de IPE para reducir el riesgo CV (recomendación de nivel A). Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)/Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) de 2019, recomiendan IPE 2 g dos veces al día en combinación con una estatina en pacientes con niveles de TG de 135 a 499 mg/dl (clase IIa, nivel B). Además, las Guías de Prevención de la ESC de 2021 recomiendan IPE en pacientes de alto riesgo si los niveles de TG aún están elevados (> 135 mg/dl), a pesar de estar tomando estatinas y adoptar medidas de estilo de vida (clase IIb). De manera similar, las directrices de la Asociación Nacional de Lípidos (NLA) también recomiendan IPE en pacientes mayores de 45 años con ECV aterosclerótica clínica, o en mayores de 50 años con diabetes y más de un factor de riesgo, con TG entre 135 y 499 mg/dl con estatinas máximamente toleradas (clase I, nivel B).

### **¿QUÉ ES Y QUÉ UTILIDAD TIENE EL ÍNDICE OMEGA-3?**

Dado que la concentración de AG n-3 varía entre los diferentes alimentos y, además, varios factores pueden afectar sus niveles en suero luego de una ingesta rica en AG n-3, medir la cantidad de AG n-3 no es un indicador fiable del nivel de estos AG en el organismo. Como los AG n-3 al absorberse pasan a formar parte de las membranas celulares, en 2004 William S. Harris y Clemens Von Schacky<sup>31</sup> propusieron utilizar el índice omega-3, calculándolo como el porcentaje de la membrana total de los glóbulos rojos formado por EPA y DHA, para evaluar mejor la cantidad de AG n-3 como indicador de riesgo CV.

Se demostró que sus niveles tienen una correlación directa con el riesgo de muerte por enfermedad coronaria, donde un valor > 8% disminuyó el riesgo y un porcentaje inferior al 4% lo aumentó.<sup>31</sup> Por lo tanto, hoy en día el índice omega-3 es una medición objetiva de los niveles endógenos de AG n-3, específicamente para EPA y DHA, y puede usarse para evaluar: el estado inicial de AG n-3, la respuesta a la terapia con AG n-3, como objetivo clínico para la salud CV y, si se utiliza de manera constante en ensayos clínicos, puede hacer que los estudios futuros sean más fácilmente interpretables y comparables.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sinclair, H.M. The Diet of Canadian Indians and Eskimos. *Proc Nutr Soc* 12:69-82, 1953.
2. Bang, H.O, Dyerberg, J. Plasma Lipids and Lipoproteins In Greenlandic West Coast Eskimos. *Acta Med Scand* 192: 85-94,1972.
3. Marchioli, R. Dietary supplementation with N-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 354: 447-455,1999.
4. Bhatt DL, Budoff MJ, Mason RP. A revolution in Omega-3 fatty acid research. *J Am Coll Cardiol* 76:2098-101,2020.
5. Weinberg RL, Brook RD, Rubenfire M, Eagle KA. Cardiovascular impact of nutritional supplementation with Omega-3 fatty acids: jACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol* 77:593-608, 2021.
6. Bergé JP, Barnathan G. Fatty acids from lipids of marine organisms: molecular biodiversity, roles as biomarkers, biologically active compounds, and economical aspects. In: Ulber R, Le Gal Y, editors. *Marine biotechnology I*. Berlin, Heidelberg:Springer Berlin Heidelberg. p. 49e125, 2005.
7. Sherratt SCR, Lero M, Mason RP. Are dietary fish oil supplements appropriate for dyslipidemia management? A review of the evidence. *Curr Opin Lipidol* 31:94-100, 2020.
8. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, Miller M, Boden WE. Unmet need for adjunctive dyslipidemia therapy in hypertriglyceridemia management. *J Am Coll Cardiol* 72:330-43, 2018.
9. Libby P. Triglycerides on the rise: should we swap seats on the seesaw? *Eur Heart J* 36:774-6, 2015.
10. Tall AR, Thomas DG, Gonzalez-Cabodevilla AG, Goldberg IJ. Addressing dyslipidemic risk beyond LDL-cholesterol. *J Clin Invest* 132(1):e148559, 2022.
11. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 western prospective studies. *Circulation* 115:450-458, 2007.
12. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 61:427-436, 2013.
13. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 298:299-308, 2007.
14. Burgess S, Freitag DF, Khan H, Gorman DN, Thompson SG. Using multivariable Mendelian randomization to disentangle the causal effects of lipid fractions. *PLoS ONE* 9:e108891, 2014.
15. Hansen SEJ, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Low-Grade Inflammation in the Association between Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis: A Study of More Than 115000 Individuals from the General Population. *Clin Chem* 65:321-32, 2019.
16. Oscarsson J, Hurt-Camejo E. Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and their mechanisms of action on apolipoprotein B-containing lipoproteins in humans: a review. *Lipids Health Dis* 16:149, 2017.
17. Shearer GC, Savinova OV, Harris WS. Fish oil—how does it reduce plasma triglycerides? *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 1821:843e51, 2012.
18. Lee M-S, Kwun I-S, Kim Y. Eicosapentaenoic acid increases lipolysis through up-regulation of the lipolytic gene expression and down-regulation of the adipogenic gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Genes Nutr* 2:327e30, 2008.
19. Lorente-Cebrian S, Bustos M, Marti A, Fernández-Galilea M, Martinez JA, Moreno-Aliaga MJ. Eicosapentaenoic acid inhibits tumour necrosis factor- $\alpha$ -induced lipolysis in murine cultured adipocytes. *J Nutr Biochem* 23:218e27, 2012.

20. Xu HE, Lambert MH, Montana VG, Parks DJ, Blanchard SG, Brown PJ, et.al. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Mol Cell* 3:397e403, 1999.
21. Ballantyne CM, Braeckman RA, Philip S, Stirtan WG, Doyle RT, Soni PN, et.al. Icosapent ethyl (eicosapentaenoic acid ethyl ester): effects on plasma apolipoprotein C-III levels in patients from the MARINE and ANCHOR studies. *Journal of Clinical Lipidology* 10:635e45. e631, 2016.
22. Grevengoed TJ, Trammell SAJ, Svenningsen JS, Makarov MV, Svava Nielsen T, Brings Jacobsen JC, et.al. An abundant biliary metabolite derived from dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids regulates triglycerides. *J Clin Investig* 131(6):e143861, 2021.
23. Bays HE, Ballantyne CM, Braeckman RA, Stirtan WG, Soni PN. Icosapent ethyl, a pure ethyl ester of eicosapentaenoic acid: effects on circulating markers of inflammation from the MARINE and ANCHOR studies. *Am J Cardiovasc Drugs* 13:37-46, 2013.
24. Satoh-Asahara N, Shimatsu A, Sasaki Y, Nakaoka H, Himeno A, Tochiya M, et al. Highly purified eicosapentaenoic acid increases interleukin-10 levels of peripheral blood monocytes in obese patients with dyslipidemia. *Diabetes Care* 35:2631e9, 2012.
25. Sherratt SCR, Dawoud H, Bhatt DL, Malinski T, Mason RP. Omega-3 and omega-6 fatty acids have distinct effects on endothelial fatty acid content and nitric oxide bioavailability. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 173:102337, 2021.
26. Sherratt SCR, Juliano RA, Mason RP. Eicosapentaenoic acid (EPA) has optimal chain length and degree of unsaturation to inhibit oxidation of small dense LDL and membrane cholesterol domains as compared to related fatty acids in vitro. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 1862:183254, 2020.
27. Jacobs ML, Faizi HA, Peruzzi JA, Vlahovska PM, Kamat NP. EPA and DHA differentially modulate membrane elasticity in the presence of cholesterol. *Biophys J* 120: 2317-2329, 2021.
28. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 369:1090-1098, 2007.
29. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, Jacobson TA, Miller M, Tardif J-C, et al. Rationale and design of REDUCE-IT: reduction of cardiovascular events with icosapent ethyl-intervention trial. *Clin Cardiol* 40:138-148, 2017.
30. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Muhlestein JB, Le VT, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J* 41:3925-3932, 2020.
31. Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med*, 39:212-220, 2004.

## Olezarsen para la hipertrigliceridemia en pacientes con alto riesgo cardiovascular

### *Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk*

Dr. Gustavo Giunta

Médico cardiólogo; Doctor en Medicina, Universidad de Buenos Aires. Profesor Adjunto, Universidad Favaloro. Coordinador de Cardiología, Fundación Favaloro, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La apolipoproteína CIII (apoCIII) participa en el metabolismo de los triglicéridos inhibiendo la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) y reduciendo la depuración hepática de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. En concordancia, las variantes descritas de pérdida de función de apoC3 se asocian con niveles bajos de triglicéridos y reducción del riesgo cardiovascular. Por estas razones, en los últimos años, la apoCIII se ha convertido en un objetivo de tratamiento importante, con el surgimiento de moléculas orientadas a reducir su concentración. El olesarsen es un oligonucleótido antisentido dirigido al ARNm de la apoCIII que actualmente se encuentra en fase clínica de investigación.

Bergmark y col.<sup>1</sup> publicaron en abril de este año los resultados del estudio Bridge-TIMI 73a, ensayo clínico diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del olesarsen. Se trata de un estudio en fase IIb, aleatorizado y controlado con placebo, que incluyó 154 pacientes adultos portadores de hipertrigliceridemia moderada (150 a 499 mg/dl), asociada con un incremento del riesgo cardiovascular o hipertrigliceridemia grave ( $\geq 500$  mg/dl). Los pacientes fueron tratados, en una relación 3:1, con olesarsen en dosis de 50 mg u 80 mg (1:1) mensuales o placebo. El criterio de valoración primario del estudio fue la diferencia de concentración de triglicéridos entre la condición basal y a los 6 meses de tratamiento. A su vez, se midieron otros parámetros lipídicos (apoC3, perfil lipídico convencional) y de seguridad. La mediana

de edad de los pacientes incluidos fue 62 años (rango intercuartílico [RIC] 55-70), de los cuales el 42% fueron mujeres, y el 92% de raza blanca (38% de los cuales se identificaron como latinos o hispanos). Dos tercios de los pacientes tenían diabetes, el 97% recibían al menos un tratamiento hipolipemiante y el 31% recibían dos o más. A los 6 meses, los niveles de triglicéridos habían sido significativamente reducidos por ambas dosis de olesarsen, en comparación con el placebo. Los pacientes del grupo placebo tuvieron una disminución media del 7.8% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.2 a 15.3) desde el inicio en el nivel de triglicéridos, mientras que los del grupo de olesarsen 50 mg tuvieron una reducción media del 57.1% (IC 95%: 50.9 a 63.2) y aquellos en el grupo de 80 mg tuvieron una disminución media del 60.9% (IC 95%: 54.7 a 67.1). Estos resultados llevaron a una diferencia absoluta en los grupos de olesarsen, en comparación con el grupo placebo, de 49.3 puntos porcentuales (IC 95%: 39.5 a 59.0) en el grupo de 50 mg y de 53.1 puntos porcentuales (IC 95%: 43.4 a 62.9) en el grupo de 80 mg ( $p < 0.001$  para ambas comparaciones). Como ejemplo de impacto, el objetivo de llegar a concentraciones de triglicéridos menores de 150 mg/dl entre los participantes que tenían hipertrigliceridemia moderada, se consiguió en el 86% de los pacientes tratados con 50 mg de olesarsen y en el 93% de aquellos que recibieron la dosis de 80 mg.

Con respecto a la seguridad, no se observaron diferencias significativas en la caída del filtrado

glomerular o en la plaquetopenia. La elevación de transaminasas hepáticas fue más común con el olezarsen que con el placebo ( $p < 0.001$ ), diferencia que fue impulsada por elevaciones que oscilaron entre 1 y menos de 3 veces el límite superior del rango normal. En ningún paciente del grupo placebo se produjeron elevaciones de al menos 3 veces el límite superior del rango normal, al igual que en 4 pacientes (7%) en el grupo de 50 mg de olezarsen ( $p = 0.15$  en comparación con el placebo) y en uno (2%) en el grupo de 80 mg de olezarsen ( $p = 1.00$  en comparación con el placebo).

En conclusión, este estudio suma información sobre el perfil de seguridad y eficacia a un año de un fármaco que se posiciona como muy prometedor en el tratamiento de los pacientes con hipertrigliceridemia refractaria.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, Alexander VJ, Zimmerman A, Moura FA. Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk. *N Engl J Med* 390(19):1770-1780, 2024.



## ESTIMADOS EDITORES:

He tenido el agrado de acceder al artículo publicado por las Dras. Silvina Cuartas y María E. Pérez Torre, "El colesterol remanente en pediatría, un marcador útil que se correlaciona con insulinoresistencia y riesgo aterogénico".

En primer lugar destaco el demostrar, a partir de la medición de parámetros básicos, tal como el cálculo del colesterol remanente (CR), que se puede predecir alto riesgo de aterogénesis e insulinoresistencia en pacientes obesos seguidos en consultorio.

El fácil acceso del CR a las células macrofágicas, con las consecuentes modificaciones a nivel endotelial, debería ser un punto clave para educar a los pediatras sobre la importancia de la cuantificación de los triglicéridos (TG) dentro del lipidograma, además del colesterol total y el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), ya que de este modo se lograría un indiscutible valor predictivo de riesgo de aterogénesis. Según lo leído en el artículo, se observó también que en los grupos control, no obesos, había 19% de individuos con CR alto, de los cuales el 84% eran mujeres. Este es otro punto a considerar en el seguimiento pediátrico, y es de buena práctica realizar un control de CR en niñas, independientemente de su peso o índice de masa corporal (IMC).

Un dato a destacar en el artículo es que la detección de valores de CR alto en los primeros años de vida, más allá del IMC, sería un predictor temprano de insulinoresistencia.

El interrogante en este caso es cómo encarar el tratamiento farmacológico, aun considerando las medidas higiénico-dietéticas.

Según el consenso de dislipemias de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), debería comenzarse por la dieta, y solo recomendarse el uso de fármacos a partir de los 8 años para la mayoría de los pacientes, con excepción de casos definidos.

A esto se suma que, si bien el tratamiento en este rango etario incluye resinas, estatinas, inhibidores de la absorción de colesterol y fibratos, son fármacos que no están exentos de reacciones adversas. Esto hace que la línea de equilibrio entre beneficio de disminuir el CR y evitar complicaciones farmacológicas sea muy delgada.

Creo que este artículo abre puertas a futuros compromisos de los médicos pediatras, ya que queda demostrado que la prevención temprana es el pilar fundamental para evitar complicaciones futuras.

**Dra. Graciela Adriana Bergallo**

*Médica pediatra y farmacóloga;  
Profesora de Farmacología, carrera de Medicina, Universidad Favaloro;  
Instituto Universitario CEMIC, Ciudad de Buenos Aires, Argentina*

## BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA

1. Araujo MB, Casavalle P, Tonietti M (coord.). Consenso sobre manejo de las dislipidemias en pediatría. Arch Argent Pediat 113(2):177-186, 2015.
2. Dalmau Serra J, Alonso Franch M, Gómez López L, Martínez Costa C, Sierra Salinas C, Suárez Cortina L. Childhood obesity. Recommendations of the nutrition committee of the Spanish association of Pediatrics. Part II. Diagnosis. Comorbidities. Treatment. An Pediatr 66(3):294-304, 2007.
3. Filippatos TD, Mikhailidis DP. Lipid-lowering drugs acting at the level of the gastrointestinal tract. Curr Pharm Des 15(5):490-516, 2009.

# Reglamento de publicaciones

---

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

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

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

## SECCIÓN I

### a) Tipo de estudios

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

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

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

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

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

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

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

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

### b) Duplicación de una publicación

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

### c) Privacidad de los pacientes

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

### d) Autoría

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



## e) Arbitraje

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

## SECCIÓN II

### PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

#### Carta de presentación

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

#### Manuscrito

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

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

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

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