

Revista Argentina de  
**LÍPIDOS**

Volumen 8 - Número 3 | AÑO 2024

**Riesgo de nuevos casos de diabetes o empeoramiento de la diabetes con el uso de ácido bempedoico: un metanálisis actualizado**

*Dr. Walter Masson, Dr. Martín Lobo, Dr. Juan P. Nogueira*

**Documento de posición. Manejo del paciente con hipercolesterolemia familiar homocigota**

*Dra. María Araujo, Dr. Matías Arrupe, Dra. Virginia Bañares, Dra. en Bioquímica Gabriela Berg, Dr. Pablo Corral, Dra. Silvina Cuartas, Dr. Mariano A. Giorgi, Dr. Gustavo Giunta, Dra. Mabel Graffigna, Dr. Augusto Lavalle-Cobo, Dr. Santiago Lynch, Dr. Walter Masson, Dr. Juan P. Nogueira, Dra. María Élica Pérez Torre, Dra. en Bioquímica Laura Scheie, Dr. Facundo Tornelli*

**Documento de posición. Recomendaciones para el manejo de pacientes con diabetes tipo 2 al egreso de la hospitalización por un evento cardiovascular isquémico**

*Dr. Ezequiel J. Zaidel, Dr. Nicolás Renna, Dr. Pablo Corral, Dr. Alejandro Dain Lerner*

**Infusiones de apoA1 en síndrome coronario agudo: revisión literaria**

*Dr. Alan R. Sigal, Dr. Ricardo Rey, Dr. Juan P. Costabel*

**Eficacia y seguridad del lerodalcibep en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular: estudio LIBerate-HR**

*Dra. Melina Huerin*

**Tratamiento de la dislipidemia con pitavastatina**

*Dr. Facundo Tornelli*

# 3

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	53	Dr. Juan Patricio Nogueira
ARTÍCULO ORIGINAL	54	Riesgo de nuevos casos de diabetes o empeoramiento de la diabetes con el uso de ácido bempedoico: un metanálisis actualizado <i>Dr. Walter Masson, Dr. Martín Lobo, Dr. Juan P. Nogueira</i>
ARTÍCULO ESPECIAL	62	Documento de posición. Manejo del paciente con hipercolesterolemia familiar homocigota <i>Dr. María Araujo, Dr. Matías Arrupe, Dra. Virginia Bañares, Dra. en Bioquímica Gabriela Berg, Dr. Pablo Corral, Dra. Silvina Cuartas, Dr. Mariano A. Giorgi, Dr. Gustavo Giunta, Dra. Mabel Graffigna, Dr. Augusto Lavalle-Cobo, Dr. Santiago Lynch, Dr. Walter Masson, Dr. Juan P. Nogueira, Dra. María Élica Pérez Torre, Dra. en Bioquímica Laura Scheie, Dr. Facundo Tornelli</i>
ARTÍCULO ESPECIAL	75	Documento de posición. Recomendaciones para el manejo de pacientes con diabetes tipo 2 al egreso de la hospitalización por un evento cardiovascular isquémico <i>Dr. Ezequiel J. Zaidel, Dr. Nicolás Renna, Dr. Pablo Corral, Dr. Alejandro Dain Lerner</i>
REVISIÓN	86	Infusiones de apoA1 en síndrome coronario agudo: revisión literaria <i>Dr. Alan R. Sigal, Dr. Ricardo Rey, Dr. Juan P. Costabel</i>
ACTUALIZACIÓN	93	Eficacia y seguridad del lerodalcibep en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular: estudio LIBerate-HR <i>Dra. Melina Huerin</i>
ENTREVISTA CON EXPERTOS	96	Tratamiento de la dislipidemia con pitavastatina <i>Dr. Facundo Tornelli</i>

**Revista Argentina de Lípidos**  
Vol. 8 N° 3, Año 2024

**Propietario Editor Responsable**  
Sociedad Argentina de Lípidos

**Directores**  
Juan Pablo Nogueira  
Walter Masson

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

**ISSN** 2545-837X

**Edición:** septiembre 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.

## Estimados Lectores

---

En esta, nuestra tercera edición del octavo volumen de la *Revista Argentina de Lípidos*, contamos con un artículo original, dos documentos de posición, una revisión, una entrevista con el experto y una actualización bibliográfica.

En el primer artículo original se analizó el efecto del ácido bempedoico sobre la aparición de nuevos casos de diabetes debido que el ácido bempedoico inhibe la síntesis del colesterol a través de un mecanismo diferente al de las estatinas, los efectos adversos relacionados con ella también pueden ser diferentes. Se realizó un metanálisis que incluyó ensayos aleatorizados de terapia con ácido bempedoico, en los que se informó sobre nuevos casos de diabetes o empeoramiento con un mínimo de 4 semanas de seguimiento. Se demostró que la terapia con ácido bempedoico no se asocia con una reducción significativa de nuevos casos de diabetes (*odds ratio*: 0.90, intervalo de confianza del 95%: 0.79 - 1.073; I<sup>2</sup> : 0.29%). Este resultado debería confirmarse en estudios futuros.

Contamos con un documento de posición sobre el abordaje de la hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo), en la cual se analiza la prevalencia de la HFHo, sus bases genéticas, los criterios diagnósticos; a quién deberíamos hacer un tamizaje familiar; qué rol cumplen las imágenes en el abordaje de la HFHo; qué sabemos sobre su pronóstico, metas u objetivos terapéuticos, el uso racional de hipolipemiantes clásicos y los nuevos hipolipemiantes, por último, un algoritmo de abordaje de la HFHo.

Debemos remarcar el segundo documento de posición intersocietario sobre las recomendaciones para el abordaje de pacientes con diabetes tipo 2 al egreso de la hospitalización por un evento cardiovascular isquémico, en el cual se actualiza el abordaje lipídico de este tipo de pacientes.

En la revisión, contamos con una actualización de infusiones de apolipoproteína A1 (apoA1) en el síndrome coronario agudo. A lo largo de los años se han investigado diversos tipos de infusiones de apoA1, incluyendo variantes genéticas como apoA1 Milano, formas humanas reconstituidas como CSL111 y CSL 112, miméticos de pre $\beta$ HDL como CER001, y péptidos orales como D y L4F. Un estudio reciente en el que participaron más de 18 000 pacientes con síndrome coronario agudo y en el que se examinó el CSL112 también arrojó resultados neutros en cuanto a la eficacia clínica. Este conjunto de pruebas coincide con los resultados de las intervenciones farmacológicas dirigidas a aumentar los niveles de la lipoproteína de alta densidad (HDL), que revelan una falta de eficacia constante en la reducción del riesgo cardiovascular residual a pesar de la justificación fisiopatológica subyacente.

La actualización bibliográfica trabaja la lectura del estudio LIBerate-HR sobre eficacia y seguridad del lerodalcibep en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular, mostrando que el lerodalcibep adicionado a estatinas, solas o combinadas con ezetimibe, representa una opción terapéutica efectiva y segura para reducir el LDLc en este grupo de pacientes.

Finalmente, contamos con la entrevista con expertos sobre el abordaje de pitavastatina del Dr. Facundo Tornelli, quien analiza el uso en poblaciones especiales como diabetes de tipo 2, el efecto que tiene la pitavastatina sobre la insulinosensibilidad y sobre reducción de LDL.

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

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

# Riesgo de nuevos casos de diabetes o empeoramiento de la diabetes con el uso de ácido bempedoico: un metanálisis actualizado

## *Risk of new cases of diabetes or worsening of diabetes with bempedoic acid use: an updated meta-analysis*

Dr. Walter Masson<sup>1,2</sup>, Dr. Martín Lobo<sup>1,3</sup>, Dr. Juan P. Nogueira<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup> Sociedad Argentina de Lípidos.

<sup>2</sup> Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Hospital Militar Campo de Mayo, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup> Universidad Nacional de Formosa, Argentina.

<sup>5</sup> Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica.

### Resumen

**Introducción:** El ácido bempedoico es un nuevo agente que reduce el colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Puesto que inhibe la síntesis del colesterol a través de un mecanismo diferente al de las estatinas, los efectos adversos relacionados con ella también pueden ser diferentes. Por lo tanto, el objetivo del presente metanálisis fue evaluar el efecto del ácido bempedoico en la diabetes de nueva aparición o agravamiento.

**Métodos:** Se realizó un metanálisis que incluyó ensayos aleatorizados de terapia con ácido bempedoico, en los que se informó sobre nuevos casos de diabetes o empeoramiento con un mínimo de 4 semanas de seguimiento. Se realizó el modelo de efectos fijos. Este metanálisis se realizó según las directrices PRISMA.

**Resultados:** Se identificaron seis ensayos de ácido bempedoico, en total 11226 pacientes, se asignó a 6267 sujetos a ácido bempedoico y a 4959 al brazo control. La terapia con ácido bempedoico no se asocia con una reducción significativa de nuevos casos de diabetes [odds ratio: 0.90, intervalo de confianza del 95%: 0.79-1.073; I<sup>2</sup>: 0.29%].

**Conclusión:** Estos datos sugieren que el uso de ácido bempedoico no está asociado con el riesgo de diabetes. Este resultado debería confirmarse en estudios futuros.

**Palabras clave:** ácido bempedoico; metanálisis; nuevos casos de diabetes.

### Abstract

**Introduction:** Bempedoic acid is a novel agent that reduces low-density lipoprotein cholesterol. Since it inhibits cholesterol synthesis through a different mechanism than statins, the adverse effects related to it may also be different. Therefore, the aim of the present meta-analysis was to evaluate the effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes.

**Methods:** We performed a meta-analysis including randomized trials of bempedoic acid therapy, reporting new onset or worsening diabetes with a minimum of 4 weeks of follow-up. The fixed-effects model was performed. This meta-analysis was performed according to PRISMA guidelines.

**Results:** Six bempedoic acid trials were identified, including 11226 patients, were identified and considered eligible for the analyses. A total of 6267 subjects were allocated to receive bempedoic acid while 4959 subjects were allocated to the respective control arms. Bempedoic acid therapy is not associated with a significant reduction in new onset or worsening diabetes [odds ratio: 0.90, 95% confidence interval: 0.79-1.073; I<sup>2</sup>: 0.29%].

**Conclusion:** This data suggests that the use of bempedoic acid is not associated with the new onset or worsening diabetes risk. This finding should be confirmed with future studies.

**Keywords:** bempedoic acid; meta-analysis; new onset diabetes.

## INTRODUCCIÓN

La terapia con estatinas es eficaz para reducir los eventos cardiovasculares y generalmente se considera segura y bien tolerada. Sin embargo,

estudios previos han sugerido que su uso podría estar asociado con un empeoramiento del perfil glucémico en pacientes con diabetes (DBT) o un aumento en el riesgo de nuevos casos de diabetes en aquellos sin esta enfermedad al iniciar el tratamiento.<sup>1-2</sup> En

Recibido en julio 2024 – Aceptado en septiembre 2024

Conflictos de interés: el Dr. Walter Masson ha dado conferencias para los laboratorios Gador y Raffo. El resto de los autores no reportan conflictos de interés.

Correspondencia:

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

un metanálisis anterior, se observó un aumento del 9% en el riesgo de desarrollar DBT en pacientes que recibieron estatinas en comparación con aquellos que recibieron placebo.<sup>3</sup> Además, se ha encontrado que la terapia intensiva con estatinas (dosis altas) se asocia con un mayor riesgo de DBT en comparación con dosis moderadas.<sup>4</sup> Del mismo modo, se ha evaluado el efecto de terapias hipolipemiantes no estatínicas en la aparición de nuevos casos o el empeoramiento de la DBT en varios estudios. En algunos casos, se observó un impacto negativo en el metabolismo glucémico. Por ejemplo, la adición de niacina de liberación prolongada a las estatinas mostró efectos perjudiciales en la glucemia en pacientes con DBT al inicio del estudio y se observó una tendencia hacia un aumento en los nuevos casos de DBT.<sup>5</sup> Sin embargo, en otros casos, el efecto fue neutro. El uso de inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9) y ezetimibe no parece afectar el riesgo de nuevos casos de DBT cuando se añaden al tratamiento habitual.<sup>6</sup> Por otro lado, en algunos estudios, se reportó un efecto positivo. Por ejemplo, la terapia con inhibidores de la transferencia de ésteres de colesterol (CETP) redujo la incidencia de DBT.<sup>7</sup>

El ácido bempedoico es un nuevo fármaco que reduce la síntesis de colesterol mediante la inhibición de la citrato liasa de adenosina trifosfato (ACL), una enzima que se encuentra “un paso arriba” en la línea de síntesis hepática de colesterol en comparación con la enzima inhibida por las estatinas, la reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA). Varios ensayos clínicos de fase 2 y 3 han demostrado que el ácido bempedoico reduce eficazmente el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) tanto como monoterapia, en combinación con ezetimibe, añadido a la terapia con estatinas y en pacientes hipercolesterolémicos intolerantes a las estatinas.<sup>8-12</sup> Además, un reciente ensayo clínico a gran escala ha confirmado que la reducción del LDLc debido al uso de ácido bempedoico se asocia con beneficios cardiovasculares en pacientes en prevención primaria y secundaria intolerantes a las estatinas.<sup>13</sup> Dado que el ácido bempedoico inhibe la síntesis de colesterol a través de un mecanismo diferente al de las estatinas, es posible que los efectos adversos relacionados con él también sean diferentes.

El objetivo de este metanálisis fue evaluar el efecto del ácido bempedoico sobre la aparición de nuevos casos o el empeoramiento de la DBT.

## MATERIAL Y MÉTODOS

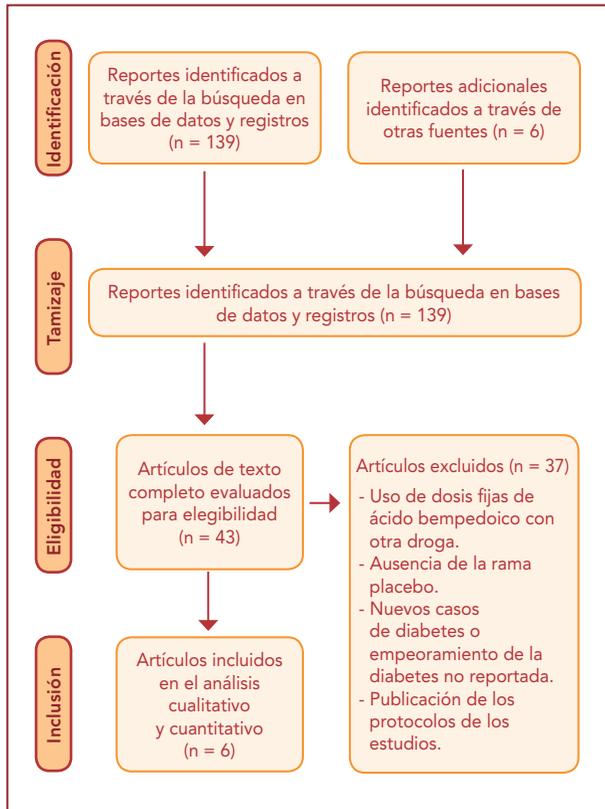
### *Extracción de datos y evaluación de la calidad*

Este metanálisis se realizó siguiendo las directrices PRISMA para la presentación de revisiones sistemáticas.<sup>14</sup> Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica que identificó ensayos clínicos de ácido bempedoico (ETC-1002) publicados entre enero de 2000 y marzo de 2024. Dos revisores independientes realizaron una búsqueda en las bases de datos electrónicas PubMed/MEDLINE, Embase, Scielo y Cochrane Controlled Trials utilizando los términos “ácido bempedoico” y “ETC-1002”, solos usando el filtro “ensayos clínicos aleatorizados” o combinados con el término “DBT mellitus”, y extrajeron los datos.

Se incluyeron todos los estudios que cumplieron con los siguientes criterios: a) contengan una comparación entre el ácido bempedoico y un grupo placebo, b) tengan una duración del seguimiento  $\geq 4$  semanas, c) sean ensayos clínicos aleatorizados, d) informen sobre la incidencia de nuevos casos de DBT o empeoramiento de la DBT. Se excluyeron los estudios que evaluaron dosis fijas de ácido bempedoico con otro medicamento hipolipemiante.

Los nuevos casos de DBT se definieron de manera homogénea de acuerdo con los criterios clásicos ( $HbA_{1c}$  basal  $\geq 6,5\%$  o glucosa plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dl).

Se evaluó el riesgo de sesgos para todos los ensayos incluidos, utilizando la herramienta Rob2 desarrollada con este propósito.<sup>15</sup> Esta herramienta evalúa el sesgo en cinco dominios diferentes: sesgo que surge de la aleatorización, sesgo debido a desviaciones de la intervención prevista, sesgo debido a datos de resultado faltantes, sesgo en la medición del resultado y sesgo en la selección del resultado informado. Cada dominio se calificó como “Alto”, “Bajo” o “Con alguna preocupación”, dependiendo del juicio de cada autor al seguir las recomendaciones. Dos autores determinaron el riesgo de sesgo para cada artículo. Cualquier



**Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de selección del estudio.

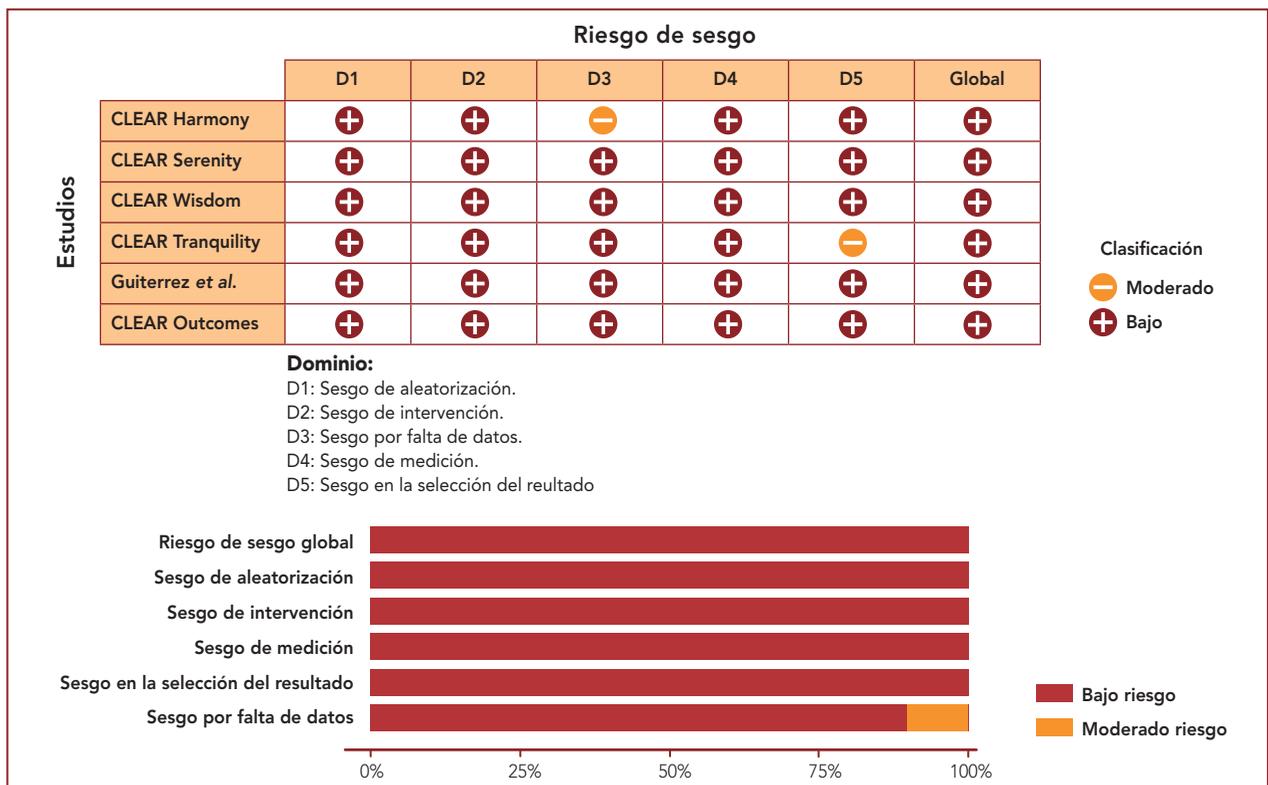
desacuerdo se resolvió mediante una consulta con un tercer revisor, quien tomó la decisión final.

### Análisis estadístico

Se estimó el efecto del ácido bempedoico sobre el punto final de nuevos casos o empeoramiento de la DBT. Las medidas del tamaño del efecto se expresaron como *odds ratio* (OR) y se calculó el estadístico I<sup>2</sup> para cuantificar la heterogeneidad entre los ensayos. Dado que la heterogeneidad fue baja, se eligió un modelo de efectos fijos. Para comparar los efectos medios entre subgrupos, se empleó una prueba Z. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el *software* R para análisis estadístico, versión 3.5.1, con paquetes específicos adicionales.<sup>16</sup> El nivel de significancia estadística se estableció en un valor alfa de dos colas de 0.05.

### Análisis de sesgo de publicación

Debido al número limitado de estudios disponibles, se consideró inapropiado llevar a cabo un análisis de gráfico de embudo para evaluar el sesgo de publicación. Sin embargo, las pruebas de Begg-



**Figura 2.** Resumen y evaluación individual del sesgo de los estudios incluidos.

Mazumdar y Peters fueron realizadas. Se consideró significativo un valor de p menor de 0.1.

## RESULTADOS

Seis ensayos clínicos de ácido bempedoico, que incluyeron a 11 226 pacientes, fueron identificados y considerados elegibles para este metanálisis. Un total de 6267 sujetos fueron asignados para recibir ácido bempedoico, mientras que 4959 sujetos fueron asignados a los grupos control respectivos. Un diagrama de flujo del proceso de selección del estudio se muestra en la Figura 1. Todos los estudios evaluados fueron ensayos clínicos aleatorizados y tenían un grupo placebo. La calidad de los estudios evaluados se puede observar en la Figura 2.

Del total de ensayos incluidos, cinco fueron estudios de fase 3 y uno fue un estudio de fase 2. Tres de los estudios abordaron sujetos intolerantes a las estatinas, mientras que los otros tres se centraron en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia familiar o DBT. Se destaca que

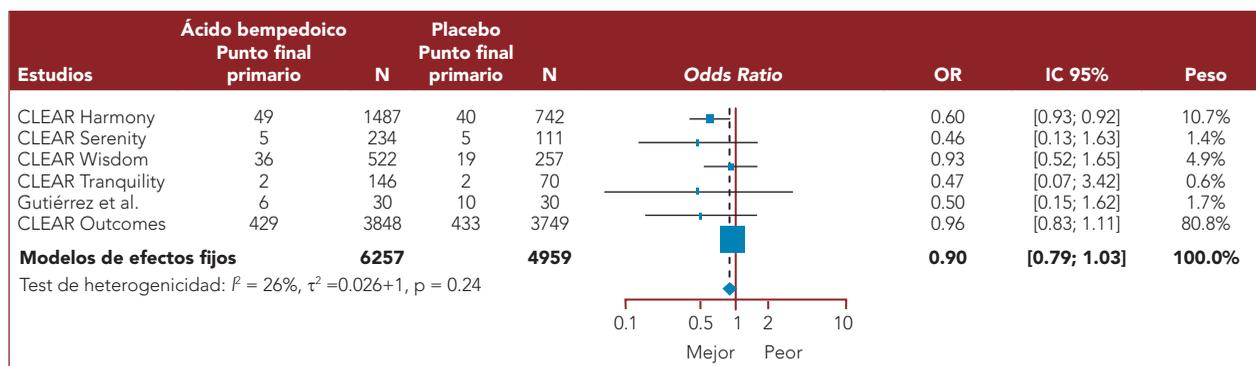
el estudio de mayor envergadura incluyó tanto a pacientes en prevención primaria como secundaria.

En todos los ensayos, los pacientes eran elegibles si habían mantenido dosis estables de estatinas (exceptuando los pacientes intolerantes a cualquier dosis), ya sea como monoterapia o combinada con otras terapias hipolipemiantes, y si su nivel de LDLc superaba el umbral establecido en cada estudio. Por lo general, este umbral fluctuaba entre 70 y 100 mg/dl en pacientes con enfermedad cardiovascular, DBT o hipercolesterolemia familiar, y entre 100 y 130 mg/dl en aquellos en prevención primaria. El seguimiento varió entre 4 y 162 semanas. Las características de los estudios analizados están detalladas en la Tabla 1.

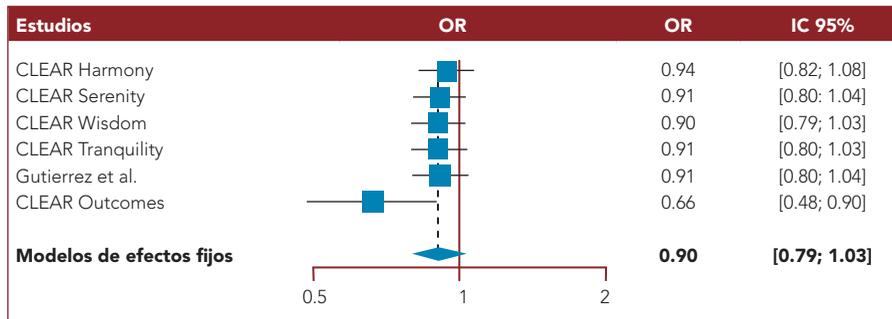
El presente metanálisis no mostró una asociación significativa entre el uso de ácido bempedoico y un mayor riesgo de presentar el punto final primario (nuevos casos de DBT o empeoramiento de la diabetes) [OR: 0.90, intervalo de confianza del 95% 0.79-1.03;  $I^2$ : 26%]. La representación gráfica

**Tabla 1.** Características de los estudios

Estudios	Tratamiento Activo	N	Tratamiento Control	N	Población
CLEAR Harmony	Ácido bempedoico (180 mg/día)	1488	Placebo	742	Enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia familiar (con estatinas)
CLEAR Serenity	Ácido bempedoico (180 mg/día)	224	Placebo	107	Intolerancia a las estatinas LDLc > 130 mg/dl (prevención primaria)
CLEAR Wisdom	Ácido bempedoico (180 mg/día)	522	Placebo	257	Enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia familiar (sin estatinas)
CLEAR Tranquility	Ácido bempedoico (180 mg/día)	224	Placebo	107	Intolerancia a las estatinas LDLc > 130 mg/dl (prevención primaria)
CLEAR Outcomes	Ácido bempedoico (180 mg/día)	3648	Placebo	3749	Intolerancia a las estatinas y alto riesgo de enfermedad cardiovascular
Gutiérrez y col.	Ácido bempedoico (180 mg/día)	30	Placebo	30	Diabetes de tipo 2 y LDL >130 mg/dl



**Figura 3.** Efecto del ácido bempedoico sobre la incidencia de nuevos casos de diabetes o empeoramiento de la diabetes. OR, odds ratio; IC 95%, intervalo de confianza del 95%;  $I^2$ , estadístico.



**Figura 4.** Análisis de sensibilidad. OR, odds ratio; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

del efecto del ácido bempedoico en el punto final primario se muestra en la Figura 3.

Las pruebas de Begg-Mazumdar y Peters no sugieren sesgo de publicación ( $p = 0.077$  y  $0.5773$ , respectivamente).

En líneas generales, el análisis de sensibilidad mostró que los resultados fueron robustos. De hecho, al excluir el estudio de mayor envergadura (CLEAR OUTCOMES), no solo no se detectó un mayor riesgo de alcanzar el punto final primario con la medicación, sino que se observó un efecto protector (Figura 4).

## DISCUSIÓN

En este metanálisis, se encontró que la terapia con ácido bempedoico, en comparación con placebo, no conllevó un mayor riesgo de nuevos casos de DBT o empeoramiento de la diabetes.

La evidencia actual respalda la asociación entre el uso de estatinas y un incremento en el riesgo de desarrollar DBT. Asimismo, investigaciones previas han identificado efectos diabetogénicos heterogéneos entre los diferentes subtipos de estatinas.<sup>17-19</sup> Específicamente, se ha observado que la atorvastatina y la rosuvastatina presentan una mayor tendencia a inducir diabetes, mientras que la pitavastatina exhibe una menor o nula propensión a ello.<sup>20</sup>

El aumento en la incidencia de la DBT asociado con el uso de estatinas puede estar mediado por diversos mecanismos. Entre ellos se incluyen la inhibición de los transportadores de glucosa en las células  $\beta$ , la supresión de la secreción de insulina dependiente

de los canales de calcio y la inducción de apoptosis en las células  $\beta$ .<sup>21-22</sup> Además, informes previos sugieren que el efecto en el desarrollo de nuevos casos de diabetes podría verse potenciado por la acumulación de dosis a lo largo del tiempo.<sup>23</sup> Por otro lado, hay ciertas características de los pacientes que aumentan la probabilidad de desarrollar diabetes cuando se utilizan estatinas, como el sexo masculino, factores étnicos, edad menor de 40 años, síndrome metabólico, obesidad, entre otros.<sup>24</sup> Sin embargo, a pesar del conocido potencial “diabetogénico” de las estatinas, sus beneficios cardiovasculares superan ampliamente este efecto perjudicial.<sup>25</sup>

El ácido bempedoico es un nuevo fármaco de administración oral aprobado para el tratamiento de la hiperlipidemia. Se utiliza principalmente en combinación con otros medicamentos hipolipemiantes, dirigido a pacientes que necesitan un tratamiento adicional para alcanzar sus objetivos terapéuticos o para aquellos que son intolerantes a las estatinas.<sup>26</sup>

Al igual que las estatinas, el mecanismo de acción principal del ácido bempedoico es aumentar la actividad de los receptores de LDL y, como resultado, reducir la concentración plasmática de LDLc. A diferencia de las estatinas, el ácido bempedoico ejerce su efecto sobre la síntesis de colesterol mediante la inhibición de la enzima ACL, que actúa en una etapa previa a la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, los efectos adversos asociados con el uso del ácido bempedoico, incluido el inicio de nuevos casos de DBT o el empeoramiento de la diabetes, pueden diferir de los observados con el uso de estatinas.

El estudio CLEAR Wisdom reveló que entre los pacientes con DBT al inicio, los niveles medios de HbA<sub>1c</sub> disminuyeron en 0.08 puntos porcentuales en el grupo tratado con ácido bempedoico, mientras que aumentaron en 0,13 puntos porcentuales en el grupo placebo durante las primeras 12 semanas.<sup>10</sup> Además, la incidencia de nuevos casos de DBT o empeoramiento de la DBT fue menor en el grupo de ácido bempedoico en comparación con el grupo de placebo (3.3% vs. 5.4%,  $p = 0.02$ ) en el ensayo CLEAR Harmony.<sup>8</sup> De manera similar, el ensayo CLEAR Serenity informó que entre los pacientes sin antecedentes de DBT, los niveles de glucosa en ayunas iguales o superiores a 126 mg/dl y la HbA<sub>1c</sub> igual o superior al 6.5% fueron menos comunes con el ácido bempedoico (6.4% y 4.7% de los pacientes, respectivamente) en comparación con el placebo (10.6% y 12.9% de los pacientes, respectivamente).<sup>9</sup> Estos resultados fueron consistentes incluso en los pacientes con diagnóstico previo de DBT. Además, el estudio CLEAR OUTCOMES no encontró diferencias significativas en la incidencia de nuevos casos de DBT (16.1% vs. 17.1% en las ramas de ácido bempedoico y placebo, respectivamente) ni en el empeoramiento de la DBT (22.7% vs. 23.1% en los mismos grupos).<sup>13</sup> De manera interesante, no se detectaron nuevos casos de DBT con el uso del fármaco, incluso en aquellos pacientes que inicialmente fueron diagnosticados con prediabetes.

Nuestro metanálisis integró todos estos datos y su principal conclusión es que el uso del ácido bempedoico no se asoció con un mayor riesgo de nuevos casos de DBT o empeoramiento de la DBT. Los resultados de nuestro estudio están en línea con lo reportado por un estudio de aleatorización mendeliana.<sup>27</sup> En este estudio, se observó que las puntuaciones genéticas asociadas a variantes en los genes que codifican la ACL y la HMG-CoA reductasa tuvieron comportamientos diferentes. Mientras que la puntuación genética relacionada con la HMG-CoA reductasa mostró una asociación con un mayor riesgo de DBT, la puntuación genética asociada con la ACL no mostró dicha asociación.

Los efectos del ácido bempedoico sobre el metabolismo de la glucosa pueden ser variados, aunque aún no están completamente definidos. La enzima ACL se expresa ampliamente en tejidos

lipogénicos, como el hígado y el tejido adiposo, y sus productos son acetil-CoA y oxaloacetato. En el hígado, el oxaloacetato puede actuar como un sustrato limitante para la gluconeogénesis.<sup>28</sup> Es interesante especular que la inhibición de la ACL mediada por el ácido bempedoico podría contribuir a una reducción en las tasas de gluconeogénesis. Por otro lado, el acetil-CoA es necesario para la glucólisis y la desregulación de este metabolito podría ser un componente crucial en el desarrollo de la DBT.<sup>29-30</sup>

Finalmente, las propiedades antiinflamatorias del ácido bempedoico se han descrito previamente en varios estudios clínicos.<sup>31-32</sup> Es bien sabido que la resistencia a la insulina conduce a la inflamación, lo que puede desencadenar un ciclo vicioso donde la inflamación aumenta la resistencia a la insulina y viceversa, lo que eventualmente puede favorecer la aparición de DBT. Por lo tanto, las propiedades antiinflamatorias del ácido bempedoico podrían tener un impacto favorable en el perfil glucémico de los pacientes.

Este metanálisis presenta varias limitaciones. En primer lugar, las relacionadas con la heterogeneidad clínica, como ser las diferentes características de las poblaciones o los diferentes períodos de seguimiento. Sin embargo, la heterogeneidad estadística fue baja. En segundo lugar, el análisis incluyó los datos globales de cada ensayo clínico, sin contar con los datos individuales de cada paciente. En tercer lugar, nuestro estudio no evaluó los casos nuevos de DBT y el empeoramiento de la DBT por separado, debido a que no teníamos estos datos en todas las publicaciones originales incluidas en nuestro estudio.

## CONCLUSIÓN

Nuestros datos sugieren que el uso de ácido bempedoico no se asocia con un mayor riesgo de nuevos casos de DBT o empeoramiento de la DBT. Este hallazgo podría considerarse una ventaja adicional de este fármaco, además de su conocida falta de asociación con las miopatías.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Katsiki N, Rizzo M, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. New-onset diabetes and statins: throw the bath water out, but, please, keep the baby! *Metabolism* 64:471-475, 2015.
2. Banach M, Malodobra-Mazur M, Gluba A, Katsiki N, Rysz J, Dobrzyn A. Statin therapy and new-onset diabetes: molecular mechanisms and clinical relevance. *Curr Pharm Des* 19:4904-4912, 2013.
3. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 375:735-742, 2010.
4. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 305:2556-2564, 2011.
5. Goldberg RB, Bittner VA, Dunbar RL, Fleg JL, Grunberger G, Guyton JR, et al. Effects of Extended-Release Niacin Added to Simvastatin/Ezetimibe on Glucose and Insulin Values in AIMHIGH. *Am J Med* 129(7):753, 2016.
6. Chiu SW, Pratt CM, Feinn R, Chatterjee S. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors and Ezetimibe on Risk of New-Onset Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Large, Double-Blinded Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 25(5):409-417, 2020.
7. Masson W, Lobo M, Siniawski D, Huerin M, Molinero G, Valero R, et al. Therapy with cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors and diabetes risk. *Diabetes Metab* 44(6):508-513, 2018.
8. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 380(11):1022-1032, 2019.
9. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc* 8(7):e011662, 2019.
10. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322(18):1780-1788, 2019.
11. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 277:195-203, 2018.
12. Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, Hanselman JC, Margulies JR, Strange P. Efficacy and Safety of ETC-1002, a Novel Investigational Low-Density Lipoprotein-Cholesterol-Lowering Therapy for the Treatment of Patients With Hypercholesterolemia and Type 2 Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34(3):676-683, 2014.
13. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 388(15):1353-1364, 2023.
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hofmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372:n71, 2021.
15. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 28:l4898, 2019.
16. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metaphor package. *J Stat Soft* 36:1-48, 2010.
17. Yokote K, Chiba Saito Y. Influence of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus: subanalysis of the collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *J Atheroscler Thromb* 16(3):297-298, 2009.
18. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S,

- et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* 241(2):409-418, 2015.
19. Jeong HS, Hong SJ, Son S, An H, Kook H, Joo HJ, et al. Incidence of new-onset diabetes with 1 mg versus 4 mg pitavastatin in patients at high risk of developing diabetes during a 3-year follow-up. *Cardiovasc Diabetol* 18(1):162, 2019.
- 20 Choi JY, Choi CU, Hwang SY, Choi BG, Jang WY, Kim DY, et al. Effect of Pitavastatin Compared with Atorvastatin and Rosuvastatin on New-Onset Diabetes Mellitus in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 122:922-928, 2018.
21. Sampson UK, Linton MF, Fazio S. Are statins diabetogenic? *Curr Opin Cardiol* 26(4):342-347, 2011.
22. Sattar N, Taskinen MR. Statins are diabetogenic - myth or reality? *Atheroscler Suppl* 13(1):1-10, 2012.
23. Na E, Cho S, Ki DJ, Choi J, Han E. Time-varying and Dose Dependent Effect of Long-Term Statin Use on Risk of Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol* 19(1):67, 2020.
24. Lee J, Noh Y, Shin S, Lim HS, Park RW, Bae SK, et al. Impact of statins on risk of new onset diabetes mellitus: a populationbased cohort study using the Korean National Health Insurance claims database. *Ther Clin Risk Manag* 12:1533-1543, 2016.
25. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Statins and Type 2 Diabetes Mellitus: An Update after 1 Year. *Curr Pharm Des* 22:2723-2725, 2016.
26. Niman S, Rana K, Reid J, Sheikh-Ali M, Lewis T, Choksi RR, et al. A Review of the Efficacy and Tolerability of Bempedoic Acid in the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 20(6):535-548, 2020.
27. Ference B, Ray KK, Catapano A, Ference TB, Burgess S, et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 380(11):1033-1042, 2019.
28. Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RA, Hanselman JC, Bradshaw CD, Hurley TR, et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J Lipid Res* 54(1):134-151, 2013.
29. Chypre M, Zaidi N, Smans K. ATP-citrate Lyase: A MiniReview. *Biochem Biophys Res Commun* 422(1):1-4, 2012.
30. Pinkosky SL, Groot PHE, Lalwani ND, Steinberg GR. Targeting ATP-citrate lyase in hyperlipidemia and metabolic disorders. *Trends Mol Med* 23:1047-1063, 2017.
31. Wang X, Luo S, Gan X, He C, Huang R. Safety and efficacy of ETC-1002 in hypercholesterolaemic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Kardiol Pol* 77(2):207-216, 2019.
32. Li B, Li W, Li X, Zhou H. Inflammation: A Novel Therapeutic Target/Direction in Atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 23(8):1216-1227, 2017.

# Documento de posición. Manejo del paciente con hipercolesterolemia familiar homocigota

## *Position document. Management of patients with homozygous familial hypercholesterolemia*

Comité de redacción (por orden alfabético)

Dra. María Araujo<sup>1</sup>, Dr. Matías Arrupe<sup>2</sup>, Dra. Virginia Bañares<sup>3</sup>, Dra. Gabriela Berg<sup>4</sup>, Dr. Pablo Corral<sup>5</sup>, Dra. Silvina Cuartas<sup>6</sup>, Dr. Mariano A. Giorgi<sup>7</sup>, Dr. Gustavo Giunta<sup>8</sup>, Dra. Mabel Graffigna<sup>9</sup>, Dr. Augusto Lavalle-Cobo<sup>10</sup>, Dr. Santiago Lynch<sup>11</sup>, Dr. Walter Masson<sup>12</sup>, Dr. Juan Patricio Nogueira<sup>13</sup>, Dra. María Elida Pérez Torre<sup>14</sup>, Dra. Laura Scheier<sup>15</sup>, Dr. Facundo Tornelli<sup>16</sup>

<sup>1</sup> Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Hospital Español de Mendoza, Mendoza, Argentina

<sup>3</sup> Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos Malbrán", Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET); Hospital de Clínicas José de San Martín (UBA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup> Universidad Fraternidad de Agrupaciones Santo Tomás de Aquino (FASTA), Ciudad de Mar del Plata, Argentina

<sup>6</sup> Sociedad Argentina de Lípidos, Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>7</sup> Instituto Universitario del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>8</sup> Fundación Favalaro, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>9</sup> Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand", Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>10</sup> Sanatorio Otamendi; Clínica Obesidad y Cirugía Mini Invasiva (OCMI), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>11</sup> Sanatorio Las Lomas, San Isidro, Argentina

<sup>12</sup> Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>13</sup> Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad de Buenos Aires; Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

<sup>14</sup> Sociedad Argentina de Lípidos, Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>15</sup> Hospital de Clínicas José de San Martín (UBA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>16</sup> Hospital Parmenio T. Piñero, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Comité de revisión (por orden alfabético)

Dr. Gerardo Elikir<sup>1</sup>, Dr. Alberto Lorenzatti<sup>2</sup>, Dr. Ricardo Rey<sup>3</sup>, Dr. Daniel Siniawski<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Sociedad Argentina de Lípidos, Ciudad de Buenos Aires, Argentina; Sociedad Europea de Aterosclerosis, Red Iberoamericana de Hipercolesterolemia Familiar.

<sup>2</sup> Instituto Médico de Docencia Asistencia Médica e Investigación Clínica (DAMIC)/ Fundación Rusculleda de Investigación en Medicina, Córdoba, Argentina; International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy.

<sup>3</sup> Clínica de Lípidos y Detección Precoz de la Aterosclerosis (ICBA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

## INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo) es un trastorno hereditario caracterizado clínicamente por la presencia de niveles muy elevados de colesterol ligado a la lipoproteína de

baja densidad (LDLc) y por la aparición temprana de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Aunque se trata de una enfermedad rara, las consecuencias de no detectarla y, por ende, no tratarla a tiempo, son desalentadoras. Sin tratamiento, la

mayoría de estos pacientes desarrollan aterosclerosis en las primeras décadas de la vida y, generalmente, fallecen antes de los 30 años.

La Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) se ha propuesto elaborar este documento de posición, abarcando diferentes aspectos relacionados con el abordaje del paciente con HFHo, respondiendo a diez preguntas de manera sencilla y práctica.

### *¿Con qué frecuencia podemos encontrar a un paciente con HFHo?*

Estudios recientes indican que aproximadamente 30 000 personas en todo el mundo tienen HFHo, aunque se identifica a menos del 5% de ellas.<sup>1</sup> La prevalencia de HFHo es variable según las fuentes consultadas, las poblaciones evaluadas, la etnia, los criterios diagnósticos, como así también si existe o no la posibilidad de realizar estudio genético.

Aunque en 1970 se consideraba que la prevalencia era de 1 en 1 000 000, estudios recientes han estimado prevalencias más altas. De acuerdo con las Naciones Unidas, se estima una prevalencia mundial de HFHo que oscila entre 1 en 250 000 y 1 en 360 000.<sup>2,3</sup>

Hace varios años, un estudio en África refirió 1 caso por cada 30 000 personas, en Japón se estima entre 1 en 170 000 y 300 000 individuos, mientras que un estudio realizado en Catania (Italia) encontró 1 caso por cada 320 000 sujetos.<sup>4,5</sup> En Oriente Medio, la HFHo podría tener una prevalencia mayor que en el mundo occidental debido a que los matrimonios consanguíneos son más frecuentes que en Occidente.<sup>6</sup> Sin embargo, no se dispone de datos certeros sobre la prevalencia y no existen registros nacionales que recojan datos en la actualidad.

### *¿Cuáles son sus bases genéticas?*

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una afección con un patrón de herencia del tipo mendeliano o monogénico, autosómico codominante, que como su nombre lo indica se presenta en la familia de generación en generación. Cuando un individuo hereda esta condición de sus dos progenitores, entidad conocida como HFHo, la forma de presentación (clínica o fenotipo) suele ser muy severa. Los pacientes con HFHo son portadores

de dos variantes genéticas causales en uno de los siguientes genes: LDLr (85-90%), apoB (5-10%) o PCSK9 (1-3%).<sup>7</sup> Cuando ambas variantes son idénticas, se encuentran en homocigosis y se denomina “homocigota verdadero”. Si son diferentes, por encontrarse en distintas posiciones en el gen, tendremos en cada una de esas posiciones o loci dos alelos, o heterocigosis, es decir que tendremos dos variantes cada una de ellas en heterocigosis y esto se llama “compuesto heterocigota o heterocigota compuesto”. Hay que destacar que las variantes están en posición trans, en diferentes hebras de ADN porque son heredadas una de cada progenitor. Los individuos que portan una variante en heterocigosis en uno de estos genes, y la otra variante en heterocigosis en otro de estos genes, podrán ser genotípicamente dobles heterocigotas; LDLR/apoB o apoB/PCSK9 o LDLR/PCSK9.

Fenotipos muy semejantes o fenocopias pueden deberse a alteraciones genéticas en otros genes: LDLRAP1, hipercolesterolemia autosómica recesiva; ABCG5 o ABCG8, sitosterolemia; o LIPA, deficiencia de lipasa acida lisosomal. Sin embargo, en estos casos los afectados aparecen en solo una generación de la familia, porque el patrón de herencia de estas afecciones es autosómico recesivo. Los afectados portan dos variantes causales en el mismo gen, en posición trans, pudiendo ser homocigotas verdaderas o compuestas heterocigotas. Sus progenitores son portadores de cada variante en heterocigosis, pero no presentan rasgos fenotípicos porque el patrón de herencia es recesivo. Otro caso de fenocopias podría originarse por una variante en el gen apoE, la delección p.Leu167del<sup>8</sup> en homocigosis, con un patrón de herencia codominante. Hasta el momento esta es la única variante conocida que causa HF en el gen apoE.<sup>9</sup>

En 2015, se propuso una guía para la clasificación clínica de las variantes en contextos monogénicos (ACMG 2015)<sup>10</sup>, que establece 5 niveles: benigna, posiblemente benigna, de significado incierto (VUS, de su sigla en inglés), posiblemente patogénica y patogénica. Esta clasificación se basa en datos poblacionales o de programas predictivos, funcionales, de segregación o alélicos, entre otros. Una variante VUS podrá reclasificarse cuando se disponga de mayor información. En este sentido, los

estudios funcionales suelen ser determinantes. En el gen LDLr una variante genética nula (o alelo nulo) es aquella que tiene una actividad  $\leq 2\%$ , mientras que las variantes defectivas muestran una actividad de entre el 2% y el 70%.

El estudio genético representa una valiosa herramienta que proporciona certeza en el diagnóstico al establecer una relación entre el genotipo y el fenotipo observado. Es importante destacar que un resultado negativo no es necesariamente excluyente, ya que pueden existir variantes en regiones de los genes no analizadas debido a limitaciones de los métodos utilizados o a la complejidad en su interpretación.

### *¿Cuáles son las características clínicas y qué criterios debemos considerar para realizar el diagnóstico?*

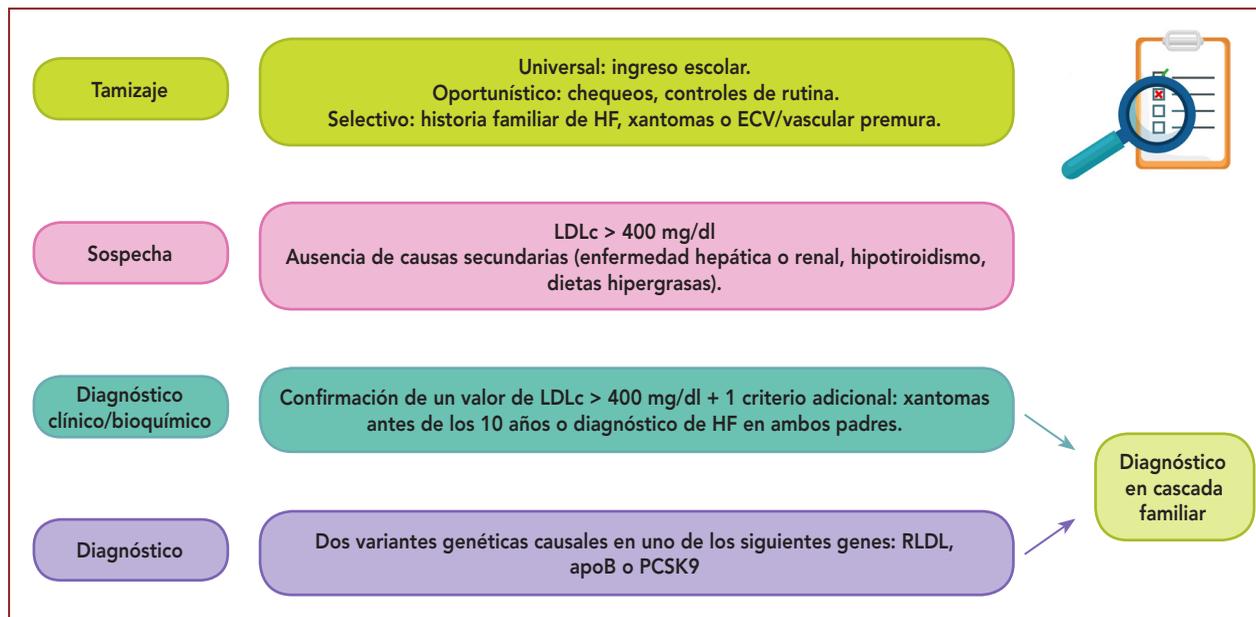
Por su fisiopatología, la HF produce depósitos de colesterol derivados de las LDL, especialmente en la piel, los tendones (xantomas) y el endotelio.<sup>11</sup> La forma homocigota tiene una tríada de características clínicas: LDLc muy elevado, xantomas cutáneos o tendinosos y enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura.<sup>4</sup>

Los pacientes con HFHo presentan niveles extremadamente elevados de LDLc desde el nacimiento, los cuales persisten a lo largo de la vida si no son tratados. En general, los niveles plasmáticos de LDLc superan los 500 mg/dl, aunque esta cifra puede variar entre los pacientes. Se debe sospechar la presencia de esta condición cuando los valores de LDLc superan los 400 mg/dl, lo cual requiere consulta con especialistas.<sup>1,4</sup> La concentración media de triglicéridos plasmáticos puede mantenerse dentro de los rangos normales o presentar una leve elevación. En ocasiones, los pacientes pueden registrar niveles de triglicéridos plasmáticos superiores a 250 mg/dl, debido a la deficiente función del receptor de LDL (rLDL) para eliminar los remanentes de VLDL e IDL de la circulación. Por otro lado, los niveles de colesterol ligado a la lipoproteína de alta densidad (HDLc) tienden a ser ligeramente más bajos que en la población general.<sup>1,4,11</sup> Algunos estudios informan niveles de lipoproteína(a) [Lp(a)] más elevados en pacientes con HF, aunque no hay acuerdo en cuanto

a los mecanismos que lo producen.<sup>12</sup> Si bien podría darnos información pronóstica en los pacientes con HF heterocigota (HFHe), no se ha establecido aún si los valores elevados de Lp(a) son un factor de riesgo cardiovascular independiente en la HFHo.

Los xantomas cutáneos característicos que se desarrollan desde la infancia son hallazgos altamente sugestivos de HFHo. El depósito de lípidos en la piel es proporcional tanto a la gravedad como a la duración de la elevación del LDLc, si bien también pueden influir los traumatismos locales y otros factores desconocidos. Es notable que, entre hermanos con la misma alteración genética y valores similares de LDLc, algunos desarrollan xantomas mientras que otros no. Estos xantomas suelen tener un color amarillo anaranjado y suelen aparecer a partir de los 4 años.<sup>11</sup> Se localizan principalmente en las superficies extensoras de los codos y las rodillas, así como en las regiones de las muñecas y los glúteos. Son el principal motivo de consulta en casi todos los reportes de casos.<sup>13</sup> Además de los xantomas cutáneos, también pueden manifestarse xantomas tendinosos (en el tendón de Aquiles y en los tendones extensores de la mano, codo y rodilla), xantomas tuberosos subcutáneos (especialmente en los codos) y xantomas subperiósticos (debajo de la rodilla y en el olécranon). Los xantomas palpebrales (xantelasmas) son raros en la HFHo. Se puede encontrar arco corneal, pero es infrecuente en pediatría.<sup>4,11</sup> Los xantomas disminuyen o desaparecen con el tratamiento hipolipemiante efectivo.

La HFHo, cuando no se trata, presenta una gravedad extrema con una alta mortalidad cardiovascular incluso a temprana edad, siendo posible que estos pacientes alcancen el umbral de acumulación de LDLc para eventos coronarios a los 11 años. Desde la infancia, es común observar manifestaciones coronarias, como angina de pecho o incluso infarto de miocardio, así como estenosis supraaórtica y valvular aórtica, debido a la infiltración xantomatosa de la válvula, lo que puede ser la principal causa de muerte en estos pacientes.<sup>4,11</sup> A pesar de recibir tratamiento, con el tiempo, estos pacientes pueden desarrollar aterosclerosis sistémica, con la consecuente aparición de aneurismas aórticos, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular. Por ello, es crucial iniciar



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico. \*El estudio genético proporciona certeza en el diagnóstico. Sin embargo, un resultado negativo no es necesariamente excluyente, ya que pueden existir variantes en regiones de los genes no analizadas. Además, los problemas de acceso a la prueba genética no deben retrasar el inicio del tratamiento una vez que se ha alcanzado un diagnóstico clínico/bioquímico de la enfermedad.

HF, hipercolesterolemia familiar; ECV, enfermedad cardiovascular; LDLc, colesterol ligado a la lipoproteína de baja densidad; rLDL, receptor de LDL; apoB, apolipoproteína B; PCSK9, proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

tratamientos intensivos para reducir los niveles de LDLc lo antes posible, con el fin de prevenir estas complicaciones y mejorar la sobrevida de los pacientes.<sup>1,4,14-17</sup>

Los criterios diagnósticos se fundamentan en el valor de LDLc superior a 500 mg/dl, aunque niveles iguales o mayores a 400 mg/dl generan una sospecha considerable; además, se considera relevante la historia familiar con ambos padres que presenten valores compatibles con HFHe o la confirmación genética. Aunque la presencia de xantomatosis cutánea es un indicador diagnóstico sólido, aproximadamente la mitad de los pacientes no la manifiestan. Si bien el diagnóstico genético proporciona información diagnóstica precisa y ayuda a excluir algunos diagnósticos diferenciales, no creemos que sea prudente retrasar el inicio del tratamiento cuando ya se ha alcanzado un diagnóstico clínico/bioquímico de la enfermedad. Un algoritmo diagnóstico puede observarse en la Figura 1.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras condiciones de hipercolesterolemia grave secundaria, así como con trastornos como la deficiencia de

lipasa ácida y enfermedades xantomatosas como la sitosterolemia y la xantomatosis cerebrotendinosa.

### ¿Cómo y a quién deberíamos hacer un tamizaje familiar?

La identificación de un paciente con niveles de LDLc compatibles con un patrón fenotípico de HFHo requiere una evaluación clínica exhaustiva de los perfiles lipídicos, así como analizar los antecedentes familiares de hipercolesterolemia y de enfermedad cardiovascular prematura, utilizando lo que se conoce como diagnóstico o prueba de “cascada inversa”.<sup>18</sup> En este escenario, los padres se consideran heterocigotos obligados para las variantes patogénicas, lo que implica que tienen niveles elevados de LDLc (generalmente por encima del percentil 95) y la determinación de los niveles lipídicos resulta suficiente.<sup>1</sup>

La implementación del tamizaje familiar a partir del caso índice se revela como una estrategia costo-efectiva para la identificación de nuevos pacientes<sup>19</sup> y debe dirigirse a los familiares con un grado de consanguinidad de primer orden. En el caso de niños, esto implica evaluar a padres, abuelos y

hermanos en sentido ascendente; mientras que para adultos, se enfoca en hermanos e hijos en sentido descendente. La adopción de esta estrategia contribuye significativamente a la prevención de la enfermedad cardiovascular prematura. Su objetivo fundamental radica en la detección de la mayor cantidad posible de casos, maximizando así el beneficio potencial tanto para los pacientes en riesgo como para sus familias.<sup>19</sup>

Los dos programas de detección en cascada para HF más extensos se realizaron en los Países Bajos y en Noruega.<sup>20-21</sup> El programa neerlandés, llevado a cabo entre 2004 y 2013 y financiado por el Ministerio de Salud, posibilitó el diagnóstico de 28 000 pacientes durante ese lapso. De estos, el 40,3% resultaron ser portadores de una mutación causante de HF.<sup>20</sup> Para que un programa de detección en cascada familiar sea exitoso, el papel del primer nivel asistencial es crucial y requiere una colaboración interdisciplinaria entre los profesionales involucrados. Esta colaboración facilita el diagnóstico temprano, lo que a su vez permite reducir el tiempo de exposición a niveles elevados de colesterol. Por otra parte, se aconseja que los casos índices sean derivados a médicos que posean experiencia en trastornos lipídicos y conocimientos en genética clínica (o servicios que trabajen en conjunto), para confirmar el diagnóstico y considerar las implicancias que puede generar el diagnóstico de un trastorno genético.

El cribado universal en la población pediátrica ofrece una ventaja específica: la detección temprana de la HFHo, que es la forma más grave y con mayor riesgo cardiovascular.<sup>1,20</sup> Estudios poblacionales demuestran que al combinar el cribado universal en la infancia con la estrategia de diagnóstico en cascada familiar a partir del caso índice, es posible identificar a más del 90% de la población con HF.<sup>22-23</sup> Diversas sociedades científicas internacionales establecen que todos los pacientes deberían ser evaluados con la determinación de los niveles de LDLc antes de los 20 años. En la Argentina, desde el año 2015, el Consenso sobre dislipidemias infantiles de la Sociedad Argentina de Pediatría recomienda el tamizaje universal al ingreso escolar.<sup>24</sup> Más aún, en algunos países comienza a discutirse la necesidad de realizar un tamizaje neonatal universal. No obstante, en ciertos escenarios clínicos específicos, como cuando ambos padres tienen un diagnóstico

de HF, o en presencia de xantomas o manifestaciones ateroscleróticas a edades tempranas, se puede considerar un tamizaje selectivo con la mayor precocidad posible. Finalmente, cuando no se hizo el tamizaje durante la infancia, cualquier control de rutina en el adulto, puede ser una oportunidad para realizar la pesquisa de la enfermedad (tamizaje oportunístico).

### *¿Qué rol tienen los estudios de imágenes cardiovasculares en este tipo de pacientes?*

Las imágenes cardiovasculares constituyen una herramienta diagnóstica invaluable para evaluar y estratificar el riesgo cardiovascular en pacientes con HFHo. Realizar estas evaluaciones a edades tempranas es fundamental, dado el alto riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares graves y de rápida progresión. Esto nos permite detectar precozmente la presencia de ateromatosis subclínica en diferentes territorios vasculares, como las arterias carótidas e iliofemorales, además de identificar el posible compromiso valvular aórtico.

El eco doppler vascular color de vasos de cuello y del eje iliofemoral es útil para la detección precoz de ateromatosis subclínica.<sup>1</sup> Se sugiere la realización de un ecocardiograma doppler cardíaco basal y anualmente para la evaluación cardíaca, de la válvula aórtica y de la aorta. El ecocardiograma transesofágico y la resonancia magnética cardíaca son también métodos muy útiles y precisos para la evaluación de la raíz de la aorta.<sup>25-26</sup>

Se recomienda realizar una angiotomografía coronaria al menos una vez, después de los 3 años de vida, en pacientes diagnosticados con HFHo, con el fin de evaluar posibles compromisos subclínicos de las arterias coronarias, de la válvula aórtica y la presencia de placas ateroscleróticas en la raíz aórtica. Este estudio puede repetirse cada 5 años o con mayor frecuencia, si existe una indicación clínica relevante.<sup>27</sup> El puntaje de calcio coronario tiende a ser menos predictivo en pacientes jóvenes, ya que es posible que aún no se haya desarrollado una calcificación extensa en las placas coronarias.

Los estudios de eco estrés con ejercicio y de medicina nuclear son utilizados para la detección de isquemia miocárdica. La angiografía coronaria estaría

solamente indicada en pacientes con síntomas o signos sugestivos de isquemia miocárdica o disfunción valvular aórtica severa.

### ¿Qué conocemos sobre su pronóstico?

La HFHo constituye una de las condiciones de riesgo cardiovascular más elevadas, con casos descritos de manifestaciones coronarias o valvulares aórticas a edades muy tempranas, inclusive en la primera década de la vida. La gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento varían considerablemente entre los pacientes con HFHo, debido, al menos en parte, al grado de actividad residual del receptor de LDL.<sup>15,28</sup>

Los pacientes portadores de dos variantes de LDLR que no producen (casi) ninguna proteína funcional (“LDLR-nulo”) son los más gravemente afectados porque las opciones terapéuticas que actúan mediante la regulación positiva del receptor de LDL (es decir, estatinas e inhibidores de PCSK9) no son suficientes para alcanzar los objetivos terapéuticos. Consecuentemente, la magnitud y duración de la exposición a niveles extremadamente elevados de LDLc determina en gran medida el pronóstico.<sup>29</sup>

Los estudios epidemiológicos muestran que la evolución de la HFHo sin tratamiento es sombría. Los pacientes no tratados enfrentan un riesgo acumulado del 50% de enfermedad cardiovascular antes de los 50 años y del 85% antes de los 60 años.<sup>15</sup> La mortalidad prematura es una característica distintiva de la HFHo no tratada. En el registro HICC se observó que la mediana de edad a la que se produjo el primer evento cardiovascular fue de 31 años [rango intercuartílico (RIC) 22-42].<sup>28</sup> Además, el 9% de los pacientes ya había sufrido un infarto agudo de miocardio no fatal, se había sometido a una angioplastia, a un *bypass* coronario o presentaba estenosis de la válvula aórtica en el momento del diagnóstico. Hubo 37 muertes, de las cuales 28 (76%) fueron por causas cardiovasculares (mediana 28 años). La edad más temprana registrada en la que se informó angina de pecho, infarto agudo de miocardio, *bypass* coronario o angioplastia fue de 4, 10, 5 y 10 años, respectivamente. Entre aquellos con un evento coronario no fatal registrado, se produjo un evento coronario recurrente en el 28% de los pacientes (29/102). Además, este registro

mostró que la evolución de los pacientes con HFHo era peor en los países de menores ingresos, posiblemente por las demoras en el diagnóstico y la falta de acceso a terapias relevantes. Se ha observado que las intervenciones precoces y agresivas pueden cambiar el curso de la enfermedad, habiendo actualmente un creciente arsenal terapéutico para estos pacientes.<sup>1,30</sup>

### ¿Cuáles deberían ser las metas u objetivos lipídicos en esta población?

Dado el grave impacto de la enfermedad cardiovascular asociada a la HFHo, es fundamental reducir en estos pacientes la “carga lipídica” que suponen los niveles elevados de LDLc mediante la implementación de objetivos lipídicos precisos.<sup>31-32</sup>

En este sentido, las guías de práctica clínica más recientes han adoptado un enfoque más intensivo, estableciendo objetivos lipídicos más bajos con respecto a las anteriores recomendaciones.<sup>1,15</sup> La diferencia podría parecer un cambio sutil, pero marca una brecha terapéutica para muchos pacientes.

En cierta medida, al menos en adultos, se extrapolan los objetivos lipídicos de poblaciones sin HF, aunque también con riesgo cardiovascular elevado. En pediatría, contamos con menos información, por lo que los objetivos terapéuticos se establecieron por consenso de expertos. Todo ello teniendo en consideración que los pacientes con HFHo son pacientes con un riesgo cardiovascular extremadamente elevado.

Este documento propone en adultos un objetivo de LDLc < 70 mg/dl en prevención primaria y < 55 mg/dl en prevención secundaria. Es razonable también buscar las metas más exigentes en aquellos pacientes con compromiso cardiovascular subclínico.

En el caso de la población pediátrica, se recomienda establecer objetivos de LDLc de < 115 mg/dl y < 90 mg/dl para aquellos pacientes que no presentan o que muestran un compromiso clínico o subclínico de enfermedad aterosclerótica, respectivamente.

## ¿Qué tratamientos hipolipemiantes tradicionales podemos utilizar y cuál es la respuesta farmacológica esperada? ¿Cuándo comenzar?

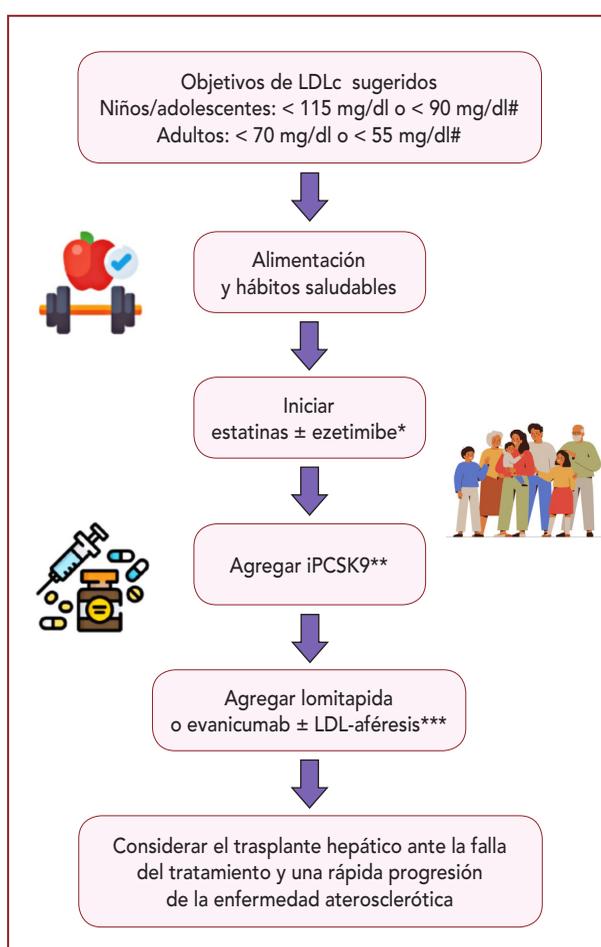
La respuesta esperada a los fármacos tradicionales (estatinas, ezetimibe, anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9 e inclisiran, todos ellos basados en la modulación de la función del receptor de LDL) es limitada en la HFHo debido a que el mecanismo de acción de estos fármacos influye solo parcialmente en relación con el defecto genético subyacente y su expresión fenotípica (esto es, los valores de LDLc). La eficacia (expresada como reducción de LDLc) de los fármacos hipolipemiantes tradicionales es directamente proporcional a la funcionalidad residual del receptor de LDL<sup>33</sup>, por lo que podría ser insuficiente en la mayoría de los casos, incluso utilizando estatinas de alta intensidad combinadas con ezetimibe.

En pacientes con HFHo, la reducción del LDLc con las estatinas no supera el 30% y se sitúa en torno al 10% con ezetimibe. En cuanto a los anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9, pueden lograr una reducción del 36%.<sup>33-34</sup> En el caso de inclisiran, el fármaco con acción farmacológica dependiente del receptor de LDL más recientemente aprobado, la información disponible es escasa. Sin embargo, el metanálisis del programa ORION revela una reducción de casi un 10%.<sup>35</sup>

Es importante destacar que la utilización de estas terapias en la población pediátrica y adulta no es similar. Dado que el uso de medicamentos está regulado por las autoridades competentes [Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en Argentina], son ellas quienes determinan las indicaciones y restricciones que garantizan la seguridad y eficacia para la aprobación de su uso terapéutico asistencial (es decir, fuera del ámbito de la investigación clínica), según los prospectos.<sup>36</sup> La rosuvastatina y la atorvastatina están aprobadas para HFHo, pero no para su uso en pediatría (solo a partir de los 10 años en la HFHo). La simvastatina está aprobada para HFHo en adultos y su uso está contraindicado en niños y adolescentes. La pitavastatina no está indicada para HFHo (adultos) ni para menores de 18 años. El ezetimibe está

indicado en adultos con HFHo, pero se recomienda no usarlo en menores de 10 años. Los inhibidores de PCSK9 alirocumab y evolocumab están indicados en la HFHo en adultos y en pacientes pediátricos luego de los 10 años. Finalmente, inclisiran no está aprobado aún para su uso en la HFHo.

Sin embargo, debido a que es necesario tratar a los pacientes pediátricos con la intención de modificar el curso ominoso de su enfermedad, es relevante aclarar que el uso por fuera de prospecto (es decir, cuando no está expresamente contraindicado) no es ilegal y, en ese caso, se recomienda que se informe expresa y efectivamente al paciente y a sus



**Figura 2.** Algoritmo terapéutico para pacientes con HFHo.

#Las metas más exigentes para pacientes con compromiso clínico o subclínico cardiovascular.  
\*Comenzar lo más rápidamente posible junto a las medidas higiénico dietéticas, idealmente tras establecer el diagnóstico.  
\*\*Anticuerpos monoclonales o inclisiran en los adultos y anticuerpos monoclonales en los niños/adolescentes. Ante la falta de respuesta a los iPCSK9 (<15%) considerar suspenderlos.  
\*\*\*En lugares donde no es posible realizar LDL-aféresis, la plasmaféresis podría ser una alternativa.  
HFHo, hipercolesterolemia familiar homocigótica; LDLc, lipoproteína de baja densidad; iPCSK9, inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

responsables legales y dejar documentación (por ejemplo, consentimiento informado) que respalde esa decisión terapéutica conjunta. Asimismo, esta conducta se basa en que la seguridad y la eficacia de estas intervenciones en la población pediátrica ha sido evaluada en numerosos estudios que incluyeron pacientes con HF (predominantemente HFHe)<sup>37-40</sup>, incluso a nivel local.<sup>41</sup> Por lo tanto, esto permite abordar su uso en la HFHo con un menor grado de incertidumbre.

La recomendación de tratamiento aceptada internacionalmente, y a la que adherimos desde la SAL, es comenzar lo más rápidamente posible, idealmente tras establecer el diagnóstico, tanto en niños y adolescentes como en adultos. En este sentido, nuestra recomendación es considerar a las estatinas y al ezetimibe como drogas de primera línea junto a cambios del estilo de vida y considerar, ante la falta de respuesta, otras opciones terapéuticas siempre que estén disponibles. Este punto de la disponibilidad excede el hecho de la existencia del medicamento en el mercado local e involucra, asimismo, el régimen de cobertura definido por el sistema de salud. Un algoritmo terapéutico para pacientes con HFHo puede observarse en la Figura 2.

### ¿Contamos con nuevos tratamientos? ¿Cuándo y cómo utilizarlos?

Tradicionalmente, el abordaje de la HFHo ha sido complejo, requiriendo una combinación de terapias dietéticas, farmacológicas y procedimientos físicos para controlar los niveles de lípidos. Recientemente, el desarrollo de nuevos tratamientos ha ofrecido esperanza para los pacientes con HFHo. La lomitapida, un inhibidor de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos, y evinacumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína similar a angiopoyetina 3 (ANGPTL3), han demostrado ser eficaces en la reducción significativa de los niveles de LDLc.<sup>42</sup>

La lomitapida es un fármaco hipolipemiente con un mecanismo de acción independiente de los receptores de LDL, aprobado para el tratamiento de la HFHo. Este fármaco inhibe la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP) tanto hepática como intestinal. La MTP es

la encargada de transportar lípidos neutros entre vesículas de membrana y actuar como un chaperón en la síntesis de lipoproteínas ricas en triglicéridos que contienen apolipoproteína B (apoB). Dado que la MTP desempeña un papel crucial en el ensamblaje y la secreción de las lipoproteínas portadoras de apoB en el hígado e intestino, lomitapida, además de reducir los triglicéridos, disminuye eficazmente los niveles de LDLc en pacientes con receptores de LDL defectuosos o ausentes.<sup>43</sup>

La lomitapida ha recibido la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su sigla del inglés *European Medicine Agency*) y la ANMAT como complemento a la terapia estándar reductora de lípidos para pacientes adultos con HFHo. Estudios en fase 3 han demostrado que la lomitapida, en dosis máximas toleradas de 5 a 60 mg/día, reduce el LDLc en un 50% a las 26 semanas, cuando se agrega al tratamiento estándar, incluso en pacientes que se someten a aféresis lipídica. Aunque hasta la fecha no se ha aprobado su uso en menores de 18 años, la seguridad y tolerabilidad de lomitapida en la población pediátrica parece ser satisfactoria, según los datos provenientes de estudios observacionales de la vida real.<sup>44</sup> Un informe preliminar de un ensayo clínico en curso mostró que la lomitapida redujo en un 53.5% los niveles de LDLc a las 24 semanas en pacientes pediátricos con HFHo, siendo la seguridad consistente con lo previamente conocido.<sup>45</sup> Finalmente, si bien la esteatosis hepática es un efecto adverso conocido, se puede mejorar su tolerabilidad mediante modificaciones en la dieta y reducción de dosis.<sup>46</sup>

El evinacumab, un anticuerpo monoclonal dirigido hacia la proteína similar a ANGPTL3, ha surgido como una terapia prometedora para pacientes con HFHo. Administrado mediante infusión intravenosa en una dosis mensual de 15 mg/kg de peso corporal, reduce significativamente los niveles tanto de LDLc como de triglicéridos.<sup>47</sup>

Recientemente aprobado en Europa, Estados Unidos y la Argentina a partir de los 5 años, el evinacumab ha demostrado su eficacia y seguridad en ensayos controlados aleatorizados de fase 3. La eficacia del

levinacumab en pacientes con HFHo se demostró en el ensayo ELIPSE HFHo, en el que se observó una reducción sustancial del 47% en los niveles de LDLc a las 24 semanas, independientemente del uso de aféresis.<sup>48</sup> Los datos de seguimiento a largo plazo mostraron reducciones sostenidas y comparables de LDLc tanto en adultos como en adolescentes. Es importante destacar que la respuesta a evinacumab fue consistente en diferentes genotipos de receptores de LDL, indicando que su mecanismo de acción es independiente del receptor de LDL.<sup>49</sup> Con un perfil de seguridad favorable, buena tolerabilidad y una respuesta significativa en la reducción de LDLc, evinacumab presenta un camino prometedor para superar los desafíos en el abordaje de la HFHo.

Las limitaciones de accesibilidad y costos de los agentes como la lomitapida o el evinacumab siguen siendo barreras significativas.

Finalmente, tal como se comentó en el apartado del tratamiento convencional, debido a que podría ser necesario tratar precozmente a los pacientes pediátricos con la intención de modificar el curso ominoso de su enfermedad, el uso de las nuevas drogas por fuera del prospecto (uso compasivo) podría tramitarse ante los organismos reguladores, informando al paciente y a sus responsables legales los alcances de esta conducta (consentimiento informado) e informando periódicamente los aspectos relacionados con su seguridad.

#### *Intervenciones no farmacológicas: LDL-aféresis y trasplante hepático*

**LDL aféresis:** la eliminación extracorpórea de LDLc o aféresis de lipoproteínas emplea técnicas como adsorción, filtración diferencial o precipitación para eliminar selectivamente las lipoproteínas que contienen apoB, como el LDL y Lp(a), tanto del plasma como de la sangre entera. Este procedimiento se considera seguro y efectivo para el tratamiento a largo plazo de pacientes con HFHo, especialmente cuando se combina con estatinas y ezetimibe. Al tratar entre 1,5 y 2 veces el volumen de sangre o plasma cada 2 semanas o en ocasiones semanalmente, junto con una terapia óptima para reducir el colesterol, se puede lograr una disminución de entre el 64% y el 77% en los niveles de LDLc.<sup>50</sup> La frecuencia de las sesiones de

aféresis dependen de la variación en la velocidad de recuperación en los niveles basales de LDLc de cada paciente. Cabe destacar que esta práctica es bien tolerada, siendo los efectos adversos poco frecuentes (menos del 5% de los procedimientos), de ellos los más comunes incluyen cefaleas, dolor abdominal, náuseas, hipocalcemia y anemia por deficiencia de hierro. El uso concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede condicionar hipotensión grave con algunos de los métodos selectivos (celulosa dextrano, hemoperfusión e inmuoadsorción), por lo que deben evitarse o suspenderse al menos 24 h antes del procedimiento pudiendo reiniciarlo al terminar la sesión. Además de su gran tolerabilidad esta práctica no está contraindicada en el embarazo.<sup>51</sup>

Aunque carecemos de estudios aleatorizados, varios registros retrospectivos han señalado que al reducir los niveles de LDLc mediante este método, también se observa una disminución de la estenosis aórtica y una regresión de los xantomas tendinosos. Esto se suma a su efecto más relevante, que es la reducción de la mortalidad asociada con la hipercolesterolemia.<sup>52-53</sup> Dada la repercusión temprana de esta afección en la vida del paciente, se recomienda iniciar el tratamiento de manera temprana, idealmente a partir de los 5 años y no más tarde de los 8 años. No obstante, su disponibilidad no es universal debido a restricciones logísticas y económicas, lo que dificulta su uso generalizado.

La aféresis de lipoproteínas se destaca por su seguridad en el tratamiento de niños menores de 12 años y mujeres embarazadas con HFHo. Sin embargo, la aparición de nuevos medicamentos como lomitapida y evinacumab han disminuido su utilización.<sup>46,48</sup> A pesar de esta perspectiva, la aféresis de lipoproteínas seguirá siendo un recurso válido para aquellos pacientes que no respondan, no toleren o no puedan acceder a estos nuevos medicamentos. Además, en ausencia de acceso a la aféresis de LDL, se podría considerar el uso de plasmáfesis. Aunque esta técnica tiene sus limitaciones, ha demostrado reducciones similares en los niveles lipídicos.<sup>54</sup>

**Trasplante hepático:** el trasplante de hígado se considera actualmente una opción en desuso y se reserva como la última alternativa para pacientes

con HFHo.<sup>55</sup> Aunque corrige el defecto molecular en el órgano más activo en el aclaramiento de LDL, lo que puede resultar en reducciones de hasta el 80% de los niveles de LDLc, es importante destacar que en la actualidad, la combinación de cambios en el estilo de vida, fármacos y aféresis puede lograr una disminución similar en los niveles de colesterol. Por lo tanto, la indicación del trasplante hepático se limita a aquellos pacientes que no pueden tolerar la aféresis de lipoproteínas y que son resistentes a otras terapias, especialmente ante cuadros de enfermedad aterosclerótica rápidamente progresiva.

## CONCLUSIÓN

El primer consenso sobre HF realizado por la SAL en 2014 surgió con el propósito de difundir el conocimiento sobre esta enfermedad dentro de la comunidad médica.<sup>56</sup> Este documento de posición complementa y actualiza dicho consenso de manera simple y práctica, enfocándose específicamente en los pacientes con HFHo.

Como se ha mencionado anteriormente, la HFHo es un trastorno metabólico poco común caracterizado por niveles altamente elevados de LDLc en plasma, lo que conduce a una formación prematura de placas de ateroma y aumenta significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares prematuras y muerte. La alta mortalidad se debe a complicaciones tempranas como el infarto de miocardio y la enfermedad valvular aórtica. Sin tratamiento, la esperanza de vida se reduce drásticamente, entre tres y cinco décadas.

El desafío principal es detectar a estos pacientes de manera temprana y tomar medidas adecuadas para modificar el curso natural de la enfermedad. Si logramos sensibilizar a la comunidad médica sobre la importancia de este tema mediante este documento, habremos cumplido nuestro objetivo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cuchel M, Raal FJ, Hegele R, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 44:2277-2291, 2023.
2. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard B. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia; Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol* 75:2553-2566, 2020.
3. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CA, Sharabiani MT, Jones RS, Watts GF, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia among the General Population and Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 141:1742-1759, 2020.
4. Nohara A, Tada H, Ogura M, Okazaki S, Ono K, Shimano H, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 28:665-678, 2021.
5. Di Taranto MD, Giacobbe C, Buonaiuto A, Calcaterra I, Palma D, Maione G, et al. Real-World Experience of Clinical, Biochemical and Genetic Assessment of Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Med* 9:219, 2020.
6. Al-Ashwal A, Alnouri F, Sabbour H, Al-Mahfouz A, Al-Sayed N, Razzaghy-Azar M, et al. Identification and Treatment of Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: Information and Recommendations from a Middle East Advisory Panel. *Curr Vasc Pharmacol* 13:759-770, 2015.
7. Iacocca MA, Hegele RA. Recent advances in genetic testing for familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Mol Diagn* 17:641-651, 2017.
8. Marduel M, Ouguerram K, Serre V, Bonnefont-Rousselot D, Marques-Pinheiro A, Erik Berge K, et al. Description of a large family with autosomal dominant hypercholesterolemia associated with the APOE p.Leu167del mutation. *Hum Mutat* 34:83-87, 2013.
9. Chora JR, Iacocca MA, Tichý L, Wand H, Kurtz CL, Zimmermann H, et al. The Clinical Genome Resource (ClinGen) Familial Hypercholesterolemia Variant Curation Expert Panel consensus guidelines for LDLR variant classification. *Genet Med* 24:293-306, 2022.

10. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 17:405-424, 2015.
11. Goldstein JL, Brown MS: Familial hypercholesterolemia, in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, vol. 1, p. 1215, 1989.
12. Koutsogianni AD, Adamidis PS, Barkas F, Liberopoulos E, Su TC, Yamashita S, et al. Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein(a): A Gordian Knot in Cardiovascular Prevention. *Metabolites* 12(11):1065, 2022.
13. Cruz PD Jr, East C, Bergstresser PR. Dermal, subcutaneous, and tendon xanthomas: diagnostic markers for specific lipoprotein disorders. *J Am Acad Dermatol* 19:95-111, 1988.
14. Brown L, Ruel I, Baass A, Bergeron J, Brunham LR, Cermakova L, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Canada: An Observational Study. *JACC Adv* 2(3), 2023.
15. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 35:2146-2157, 2014.
16. France M, Rees A, Datta D, Thompson G, Capps N, Ferns G, et al. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis* 255:128-139, 2016.
17. Watts GF, Sullivan DR, Hare DL, Kostner KM, Horton AE, Bell DA, et al. Integrated Guidance for Enhancing the Care of Familial Hypercholesterolaemia in Australia. *Heart Lung Circ* 30:324-349, 2021.
18. Ibarretxe D, Rodriguez-Borjabad C, Feliu A, Bilbao J, Masana L, Plana N. Detecting familial hypercholesterolemia earlier in life by actively searching for affected children: the 39 DECOPIN project. *Atherosclerosis* 278:210-216, 2018.
19. Watts G, Gidding S, Hegele R, Raal F, Sturm A, Jones L, et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol* 20:845-869, 2023.
20. Louter L, Defesche J, van Lennep JR. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: practical consequences. *Atherosclerosis Suppl* 30:77-85, 2017.
21. Leren TP, Bogsrud MP. The importance of cascade genetic screening for diagnosing autosomal dominant hypercholesterolemia: Results from twenty years of a national screening program in Norway. *J Clin Lipidol* 15:674-681, 2021.
22. Ibrahim S, Reeskamp L, Stroes E. & Watts G. Advances, gaps and opportunities in the detection of familial hypercholesterolemia: overview of current and future screening and detection methods. *Curr Opin Lipidol* 31:347-355, 2020.
23. Wald DS, Bestwick JP. Reaching detection targets in familial hypercholesterolaemia: comparison of identification strategies. *Atherosclerosis* 293:57-61, 2020.
24. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre el manejo de las dislipidemias en Pediatría. Comité de nutrición. *Arch Argent Pediatr* 113:177-186, 2015.
25. Koh TW. Aortic root involvement in homozygous familial hypercholesterolemia transesophageal echocardiographic appearances of supravalvular aortic stenosis. *Echocardiography* 22:859-860, 2005.
26. Caballero P, Alonso R, Rosado P, Mata N, Fernández-Friera L, Jiménez-Borreguero LJ, et al. Detection of subclinical atherosclerosis in familial hypercholesterolemia using non-invasive imaging modalities. *Atherosclerosis* 222:468-472, 2012.
27. Luirink IK, Kuipers IM, Hutten BA, Planken RN, Backx A, Groothoff JW, et al. Coronary computed tomography angiography and echocardiography in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 285:87-92, 2019.

28. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet* 399:719-728, 2022.
29. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 38:2459-2472, 2017.
30. Bajaj A, Cuchel M. Advancements in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 29:1125-1135, 2022.
31. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 34:3478-3490, 2013.
32. Khera AV, Hegele RA. What Is Familial Hypercholesterolemia, and Why Does It Matter? *Circulation* 141:1760-1763, 2020.
33. Ito MK, Watts GF. Challenges in the diagnosis and treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Drugs* 75:1715-1724, 2015.
34. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, Gaudet D, Kastelein JJP, Charng MJ, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. The ODYSSEY HoFH Trial. *J Am Coll Cardiol* 76:131-42, 2020.
35. Rai R, Devi P, Kumar K, Naeem K, Kumar H, Kumari K, et al. Efficacy of Inclisiran in Patients Having Familial Hypercholesterolemia: Heterozygous Compared to Homozygous Trait, a Systematic Review and Meta-analysis. *Crit Pathw Cardiol* 23:73-80, 2024.
36. Vademecum Nacional de Medicamentos. ANMAT. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul>. Accedido el 18-5-2024.
37. Ziólkowska S, Kijek N, Zendran I, Szuster E, Barg E. Familial hypercholesterolemia - treatment update in children, systematic review. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 28:152-161, 2022.
38. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019:CD006401, 2019.
39. Motkowski R, Abramowicz P, Kubalska J, Mikołuc B, Konstantynowicz J. Efficacy and Safety of Statin Treatment in Children with Familial Hypercholesterolemia: Outcomes of 20 Years of Experience. *J Clin Med* 12:7197, 2023.
40. Raal FJ, Hegele RA, Ruzza A, López JAG, Bhatia AK, Wu J, et al. Evolocumab Treatment in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Pooled Data From Three Open-Label Studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 44:1156-1164, 2024.
41. Araujo MB, Botto PM, Mazza CS. Uso de ezetimibe en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en niños y adolescentes *An Pediatr (Barc)* 77:37-42, 2012.
42. Tromp TR, Cuchel M. New algorithms for treating homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 33:326-335, 2022.
43. Stefanutti C. Lomitapide-a Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 22:38, 2020.
44. Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G, Ariceta G, Nóvoa FJ, Lund AM, et al. Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Adv Ther* 36:1786-1811, 2019.
45. Masana L, Zambon A, Schmitt C, Taylan C, Driemeyer J, Cohen H, Buonomo PS, et al. Lomitapide for the treatment of paediatric homozygous familial hypercholesterolemia patients. Results from the efficacy phase of the APH-19 study. *Atherosclerosis* 379(Sup1):S23-S24, 2023.
46. Blom DJ, Aversa MR, Meagher EA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal

Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 136:332-335, 2017.

47. Sosnowska B, Adach W, Surma S, Rosenson RS, Banach M. Evinacumab, an ANGPTL3 Inhibitor, in the Treatment of Dyslipidemia. *J Clin Med* 12:168, 2022.

48. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 383:711-720, 2020.

49. Khoury E, Croteau L, Lauzière A, Gaudet D. Lessons learned from the evinacumab trials in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Future Cardiol* 18:507-518, 2022.

50. Palcoux JB, Atassi-Dumont M, Lefevre P, Hequet O, Schlienger JL, Brignon P, Roussel B. Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. *Ther Apher Dial* 12:195-201, 2008.

51. Goldberg AC., Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. *J Clin Lipidol* 5:S1-S8, 2011.

52. Stefanutti C, Pang J, Di Giacomo S, Wu X, Wang X, Morozzi C, et al. A cross-national investigation of cardiovascular survival in homozygous familial hypercholesterolemia: The Sino-Roman Study. *J Clin Lipidol* 13:608-617, 2019.

53. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, Seed M, Pilcher GJ, Raal FJ. Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *Eur Heart J* 39:1162-1168, 2018.

54. Dann EJ, Shamir R, Mashlach T, Shaoul R, Badian A, Stravets T, et al. Early-onset plasmapheresis and LDL-apheresis provide better disease control for pediatric homozygous familial hypercholesterolemia than HMG-CoA reductase inhibitors and ameliorate atherosclerosis. *Transfus Apher Sci* 49:268-277, 2013.

55. Ruf AE, Villamil FG. Indicaciones y oportunidad del trasplante hepático. *Acta Gastroenterol Latinoam* 38:75-88, 2008.

56. Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Hipercolesterolemia Familiar. Disponible en: [https://www.sociedadargentinadelipidos.com/\\_files/ugd/af552c\\_fe32ea08a53044a59ece2e1fc4d7ad7d.pdf](https://www.sociedadargentinadelipidos.com/_files/ugd/af552c_fe32ea08a53044a59ece2e1fc4d7ad7d.pdf)

# Documento de posición. Recomendaciones para el manejo de pacientes con diabetes tipo 2 al egreso de la hospitalización por un evento cardiovascular isquémico

## *Position Paper. Recommendations for the management of patients with type 2 diabetes upon discharge from hospitalization due to ischemic cardiovascular event*

Dr. Ezequiel J. Zaidel<sup>1</sup>, Dr. Nicolás Renna<sup>2</sup>, Dr. Pablo Corral<sup>3</sup>, Dr. Alejandro Dain Lerner<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Hospital Español de Mendoza, Mendoza, Argentina

<sup>3</sup> Instituto de Investigaciones Clínicas, Instituto Clínica Médica, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina

### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Uno de cada 8 adultos en la Argentina tiene diabetes tipo 2 (DBT2)<sup>1</sup>. La diabetes incrementa 2 a 4 veces el riesgo de presentar eventos cardiovasculares (CV)<sup>2</sup>. Se estima que 3 de cada 10 personas que egresan de unidades coronarias tienen diabetes<sup>3</sup>. Existe una necesidad insatisfecha por parte de la comunidad médica, de documentos y algoritmos simples en la articulación entre las normativas de pacientes hospitalizados y pacientes ambulatorios. El proceso de alta tras un evento cardíaco agudo es una ventana de oportunidad para la optimización de tratamientos, con foco en la reducción del riesgo de eventos recurrentes o complicaciones como: reinfarto, accidente cerebrovascular (ACV), evento isquémico de miembros inferiores, hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) o la muerte de causa cardiovascular.

Por este motivo, hemos conformado un grupo de expertos para revisar los criterios de control y tratamiento actualizados en personas con DBT2 y ECV establecida, abarcando metas generales de control metabólico, hipertensión y dislipidemias.

#### Financiación

Este documento ha sido financiado por Novo Nordisk Pharma Argentina S.A. Los autores asumen plena responsabilidad por el contenido y las conclusiones expresadas en este documento.

### 1. Diagnóstico de DBT2 y diagnósticos diferenciales

Durante la internación de pacientes con eventos coronarios, la prevalencia de hiperglucemia es cercana al 40%, tratándose de un marcador independiente de mortalidad. Esto se relaciona directamente a la evolución a corto y largo plazo, así como también al aumento de los costos de salud.<sup>4-10</sup> Es importante determinar si la hiperglucemia (definida como glucosa plasmática en ayunas (GPA) > 140 mg/dl o > 180 mg/dl al azar) corresponde a una diabetes mellitus conocida, una DBT no diagnosticada previamente o a hiperglucemia de estrés. Para realizar este diagnóstico diferencial, se recomienda solicitar una HbA<sub>1c</sub>. Asimismo, independientemente del diagnóstico, el valor de glucemia recomendada para sujetos hospitalizados es 140-180 mg/dl.<sup>4-10</sup>

a. **DBT2 previamente conocida:** actuar según protocolo institucional. Se recomienda adecuar la insulino terapia y retirar hipoglucemiantes orales (sulfonilureas, meglitinidas) para reducir el riesgo de hipoglucemia. Precaución con fármacos que modifican su dosis según filtrado glomerular (Tabla 1) o con efectos cardiovasculares adversos (saxagliptina, rosiglitazona). Considerar la continuidad de agonistas del receptor de

GLP1 (arGLP1) o inhibidores SGLT2 (iSGLT2) de acuerdo con el estado y criterio clínico (Ver algoritmos).

- b. **DBT2 de reciente diagnóstico:** ( $HbA_{1c} > 6.5\%$ ). Se recomienda seguir los protocolos institucionales de insulino terapia, evitando hipoglucemias. El agregado de otros fármacos para DBT2 durante la hospitalización deberá ser analizado de manera individual. El inicio de arGLP1 o iSGLT2 al egreso se hará en función del algoritmo.
- c. **Hiperglucemia de estrés:** ( $HbA_{1c} < 6.5\%$ ). Estos pacientes NO tienen DBT2, tienen alta vulnerabilidad a las hipoglucemias (precaución con insulinización). Recategorizar el caso a los 30-60 días del egreso, utilizando una prueba de tolerancia oral a la glucosa y una determinación de  $HbA_{1c}$ .

**Nota:** no se recomiendan mediciones repetidas de la  $HbA_{1c}$  para el seguimiento en la hospitalización.

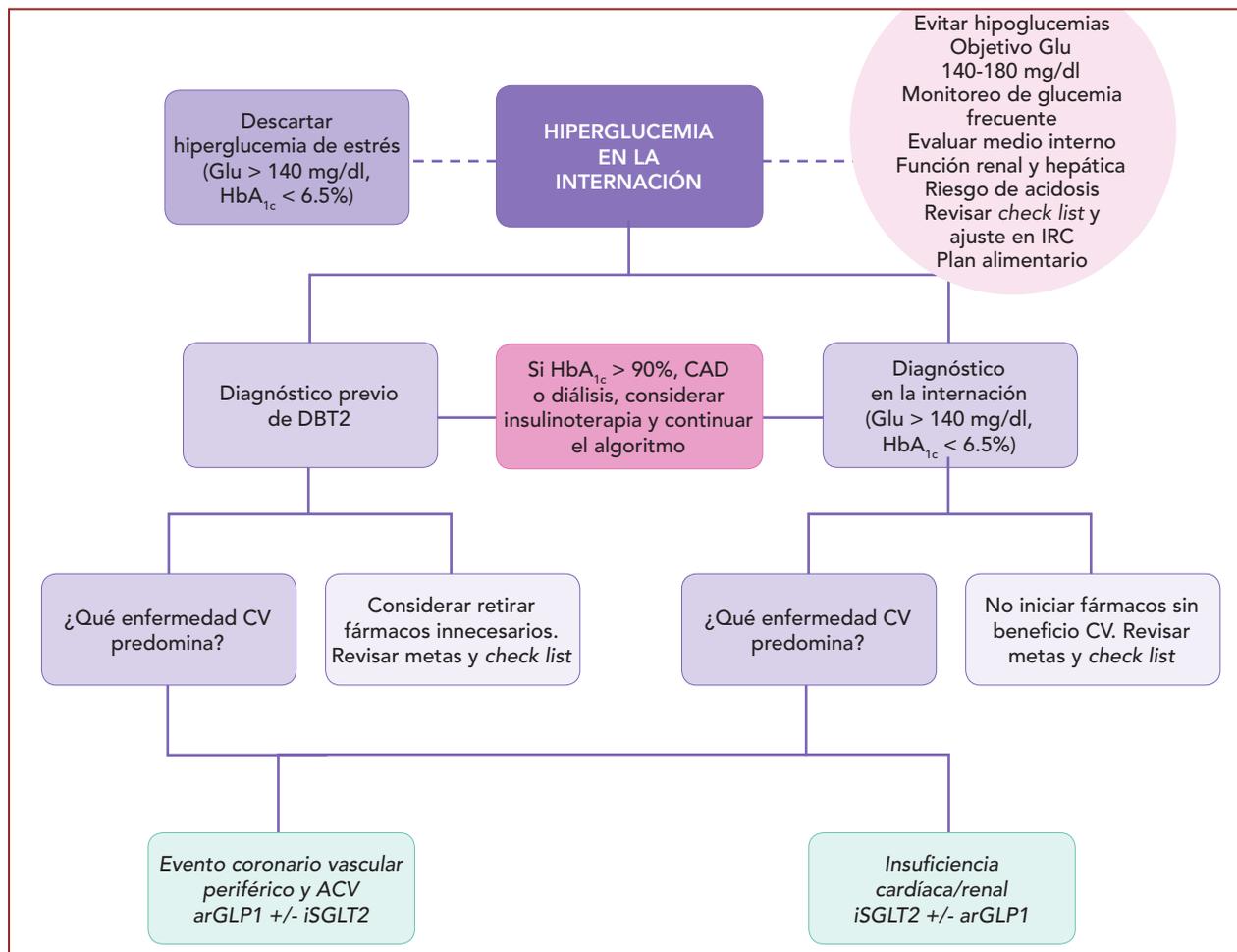
## 2. Manejo de la glucemia en la internación<sup>4-10</sup>

- a. Realizar controles capilares de manera frecuente, entre 4 y 5 veces por día, para ajustar el protocolo de insulino terapia. De todas maneras, su frecuencia se fijará de manera individual.
- b. Realizar un exhaustivo control del medio interno. En los casos de hiperglucemia de estrés, descartar complicaciones agudas como cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar no cetósico.
- c. Evitar hipoglucemias. Las poblaciones más predisuestas son:
  - Edad > 65 años, • Larga evolución de la enfermedad • TFGe < 45ml/min
  - Deterioro cognitivo • ECV previa
  - Neuropatía visceral
- d. En pacientes con situaciones clínicas controladas, de bajo riesgo y con bajas probabilidades de hipoglucemias, se aconseja un objetivo más bajo, entre 100-140 mg/dl.
- e. En pacientes con DBT1 o DBT2 con esquemas intensificados con alta variabilidad, hiperglucemia

secundaria a corticoides o asociada a nutrición parenteral, puede ser necesaria la utilización de monitor continuo de glucosa subcutánea.

## 3. Manejo de la diabetes mellitus tipo 2 al alta

- a. Evaluar el algoritmo adjunto (Figura 1).
- b. Luego del alta, asegurar la referencia con un médico para el seguimiento de la DBT2, en un plazo de 7 a 30 días.
- c. En el proceso de egreso hospitalario se deben considerar:
  - 1. Medio interno y función renal: ajustar tratamientos de manera dinámica (Tabla 1).
  - 2. Tipo de evento cardiovascular.
  - 3. Función hepática, renal y riesgo de acidosis (determinantes para la indicación de metformina). Si estaba en tratamiento con metformina y tiene bajo riesgo de acidosis, puede continuar. Si necesita control glucémico adicional y no estaba en tratamiento con metformina, considerar iniciarla.
  - 4. No iniciar terapias con fármacos con mayor riesgo de hipoglucemias (sulfonilureas, meglitinidas).
  - 5. No se recomiendan tiazolidinedionas hasta la estabilización del cuadro clínico y la evaluación multidisciplinaria.
  - 6. En pacientes con  $HbA_{1c} > 9\%$  titular insulino terapia con educación al paciente en el uso apropiado y abordaje de hipoglucemias. Preferir análogos de insulina con bajo potencial de hipoglucemias (glargina, degludec).
  - 7. En pacientes insulinizados, se recomienda control entre las 72 h-7 días del alta (presencial o telemedicina), evaluar protocolos institucionales y consulta con equipo de diabetes.
- d. Es recomendable enviar al paciente con una solicitud de análisis clínicos para control los siguientes 7 a 30 días (de acuerdo con el tipo de evento y estado clínico al egreso).



**Figura 1.** Recomendaciones de manejo de la DBT2 en internación y al alta. Si tiene  $HbA_{1c} < 7\%$  considerar monoterapia. Sin tratamiento previo con metformina: iniciar arGLP1 +/- iSGLT2 y agregar metformina si no se alcanzan metas de glucemia. Por la falta de beneficio CV, se desaconseja el uso de otros fármacos en pacientes con ECV (DPP4i, TZD, SU).

ACV, accidente cerebrovascular; arGLP1.: agonistas del receptor del péptido tipo 1 similar al glucagón; CAD, cetoacidosis diabética; CV, cardiovascular; DBT2, diabetes mellitus 2; Glu, glucemia;  $HbA_{1c}$ , hemoglobina glucosilada; IRC, insuficiencia renal crónica; iDPP4, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2, inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SU, sulfonilurea; TZD, tiazolidindiona.

- e. Es importante que el paciente con DBT2 *de novo*, que se externa con insulino terapia, tenga su sistema de medición capilar o monitoreo continuo, insulina para los primeros días, agujas (32G, 4 mm) y asegurar que tenga prescripciones correctas de los fármacos para DBT2.
- f. Es recomendable la evaluación y control nutricional; la obesidad es una de las causas subyacentes de la DBT2 y se asocia con un incremento adicional de riesgo de eventos CV recurrentes.<sup>11,12</sup> Se recomienda determinar y registrar previo al egreso: el IMC (altura/peso<sup>2</sup>), perímetro cervical, índice cintura-cadera, para pautar metas de tratamiento ambulatorias.

- g. Establecer pautas de nutrición y actividad física previo al egreso, que deben ser individualizadas en función del tipo de evento CV, estado hemodinámico, grado de obesidad y patologías concomitantes.<sup>13</sup> Considerar referir a especialistas y evaluar fármacos para el tratamiento de DBT2 asociados con reducción de peso y seguridad CV.

#### 4. Manejo de la hipertensión arterial en paciente con DBT2 y evento CV agudo

Existe evidencia abrumadora que respalda los beneficios de la reducción de la presión arterial (PA) en personas con hipertensión (HTA) y DBT2

**Tabla 1.** Indicación de fármacos para DBT2 de acuerdo con la tasa de filtrado glomerular.<sup>28,29</sup>

Fármaco	TFGe (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )					
	< 15 o diálisis	15-30	30-45	45-60	60-90	> 90
Semaglutida	*					
Liraglutida	*					
Dulaglutida	*					
Metformina						
Empagliflozina						
Dapagliflozina						
iDPP4						
Sulfonureas						
Insulina						

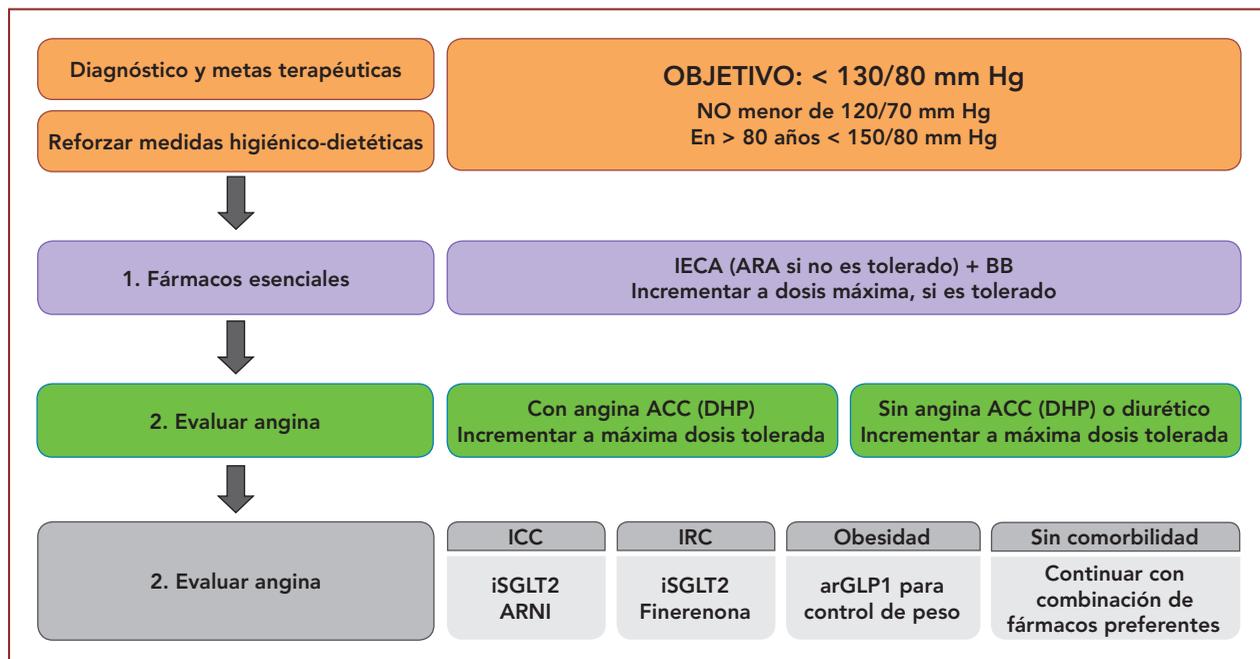
Verde: se puede usar; Amarillo: usar con precaución; Naranja: usar con precaución y ajuste de dosis; Rojo: no se puede usar \* datos limitados en TFGe <15<sup>14,15</sup>  
 Tener en consideración que la eficacia en el control glucémico de los iSGLT2 decae en correlación a la caída del filtrado glomerular estimado a partir de 45 ml/min.  
 Los puntos de corte para los iSGLT2 difieren en las directrices de KDIGO e impactan en las recomendaciones respecto a puntos de corte para la indicación.  
 Empagliflozina hasta una TFGe de 30 ml/min en población con DBT2 y 20 ml para IRC e IC (iniciando tratamientos).  
 Dapagliflozina hasta una TFGe de 25 ml/min para iniciar tratamiento y hasta 15 ml si viene en tratamiento.  
 Fuente: Guías KDIGO 2022. [https://www.kidney-international.org/issue/S0085253822X00021?dgcid=raven\\_jbs\\_etoc\\_email](https://www.kidney-international.org/issue/S0085253822X00021?dgcid=raven_jbs_etoc_email)

tanto para reducir eventos cardiovasculares y mortalidad, como para prevenir complicaciones microvasculares, como la nefropatía y la retinopatía.<sup>16</sup>

- a. El tratamiento farmacológico debe iniciarse cuando la PA sistólica es  $\geq 140$  mm Hg o la PA diastólica es  $\geq 90$  mm Hg, para alcanzar, si se tolera bien, un objetivo de  $< 130/80$  mm Hg (no  $< 120$  mm Hg). Estos valores han demostrado ofrecer una protección incremental, en comparación con valores más altos de PA, particularmente contra el ACV. Esta recomendación se extiende a una PA diastólica  $< 80$  mm Hg, pero no inferior a 70 mm Hg.<sup>17</sup> La presencia de enfermedad vascular isquémica posiciona al paciente en un riesgo CV muy alto. Si bien en guías internacionales se recomienda comenzar tratamiento antihipertensivo con valores  $\geq 130/80$  mm Hg, el consenso argentino recomienda hacerlo con cifras mayores a 140/90 mmHg.
- b. Hay que considerar que los pacientes con enfermedad aterosclerótica crónica (EAC) casi invariablemente están bajo tratamiento con medicamentos para reducir la PA, como bloqueadores de sistema renina angiotensina aldosterona (BSRA), betabloqueantes (BB) o

antagonistas cálcicos (BCC-DHP y BCC-no DHP), que forman parte de la estrategia terapéutica de esta patología. El tratamiento debe incluir un BSRA, para prevenir la aparición y progresión de las complicaciones renales de la diabetes de manera más efectiva que otros fármacos antihipertensivos.

- c. Los BB, los BCC-DHP y los BCC no DHP son los fármacos preferidos para el tratamiento de la HTA en pacientes con enfermedad coronaria sintomática y angina, si es necesario se recomienda terapia combinada con un BCC-DHP y un BB (por ej.: tras un infarto). En contexto de un ACV, priorizar BCC (Tabla 2).<sup>17</sup>
- d. Se ha demostrado que los nuevos agentes antidiabéticos, iSGLT2 y arGLP1, reducen las complicaciones cardiovasculares y microvasculares en la DM2.<sup>18</sup> Los AR GLP-1 han demostrado una reducción de eventos CV y una pérdida de peso considerable.<sup>19</sup> Un aspecto adicional importante de la acción de estos fármacos es que pueden reducir significativamente la presión arterial independientemente del uso de antihipertensivos convencionales.<sup>20</sup> Por ello, ambas clases terapéuticas pueden ayudar a mejorar el control de la PA, que es especialmente difícil en la DBT.



**Figura 2.** Recomendaciones manejo de la HTA en pacientes con DBT2 y evento CV isquémico reciente.

ACC, antagonista de los canales de calcio; ARA II, antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARNI, inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina; BB, betabloqueantes; CV, cardiovascular; DBT2, diabetes mellitus tipo 2; DHP, dihidropiridínicos; HTA, hipertensión arterial; ICC, insuficiencia cardíaca crónica; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IRC, insuficiencia renal crónica.

**Tabla 2.** Fármacos antihipertensivos en dosis máximas y mínimas.

Fármaco	Dosis terapéutica mínima	Dosis terapéutica máxima	Fármaco	Dosis terapéutica mínima	Dosis terapéutica máxima
<b>IECA</b>			<b>ACC</b>		
Enalapril	20 mg	40 mg	Amlodipina	2.5 mg	10 mg
Perindopril	5 mg	10 mg	Diltiazem	180 mg	240 mg
Lisinopril	20 mg	40 mg	Felodipina	2.5 mg	10 mg
Benazepril	10 mg	40 mg	Nifedipina	30 mg	120 mg
Ramipril	5 mg	20 mg	<b>Diuréticos (tiazídicos y similares a tiazídicos)</b>		
<b>ARAI</b>			Hidroclorotiazida	12.5 mg	50 mg
Losartán	50 mg	100 mg	Clortalidona	12.5 mg	50 mg
Valsartán	80 mg	320 mg	Indapamida	12.5 mg	2.5 mg
Condesartán	8 mg	32 mg	<b>Simpticolíticos (betabloqueantes)</b>		
Telmisartán	40 mg	80 mg	Carvedilol	12.5 mg	50 mg
Olmesartán	20 mg	40 mg	Bisoprolol	2.5 mg	20 mg
Ibersartán	150 mg	300 mg	Nebivolol	5 mg	10 mg

Adpatado de Kaplan's Clinical Hypertension, 11A edition.

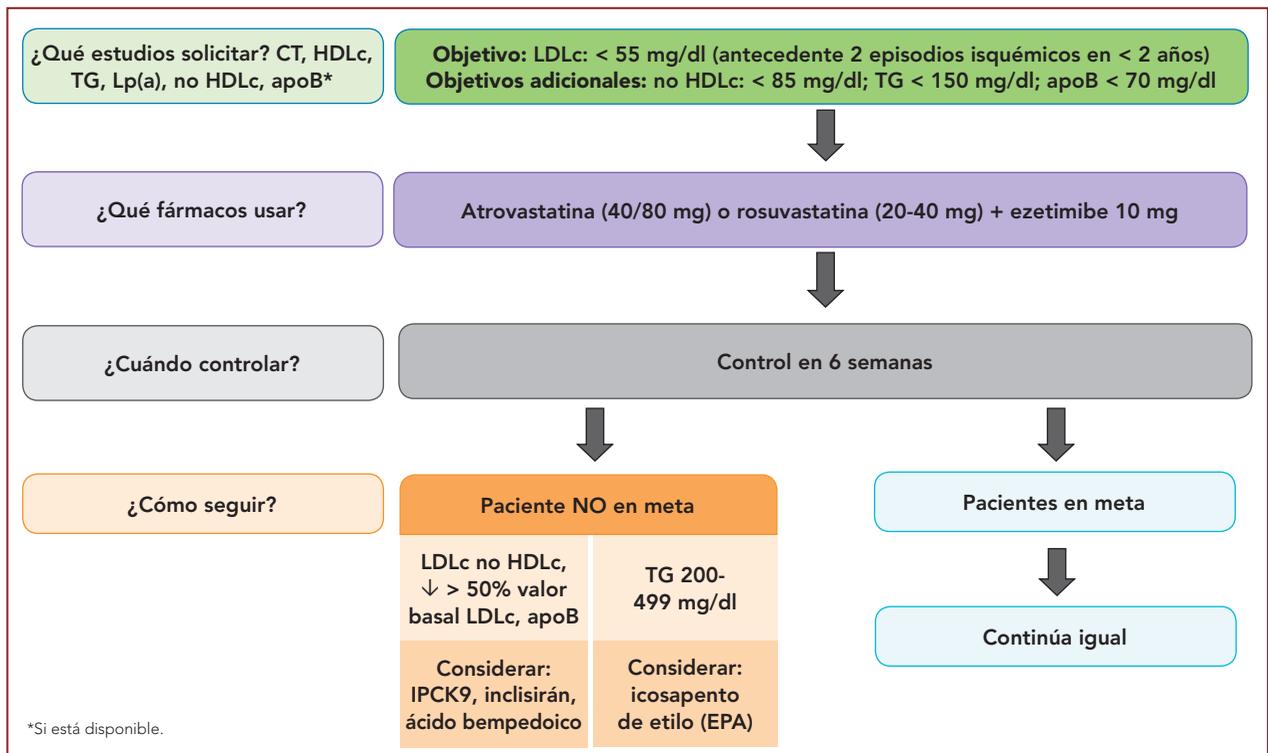
ACC, antagonistas de los canales de calcio; ARAII, antagonistas del receptor de angiotensina II; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

e. Recientemente se han mostrado resultados positivos de finerenona (antagonista de mineralocorticoides) en pacientes con DBT2 y enfermedad renal crónica. Aunque finerenona tiene beneficios significativos en la reducción

de eventos cardiovasculares y la progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2 y ERC, su impacto en la presión arterial es relativamente pequeño (Figura 2).<sup>20</sup>

## 5. Manejo de la dislipidemia en pacientes con DBT2 y evento CV isquémico

- Un evento isquémico vascular en el paciente con DBT2 lo posiciona como “muy alto riesgo CV”.<sup>22,23</sup> Según las diferentes guías y recomendaciones de tratamiento, nacionales e internacionales, este grupo de pacientes tiene un objetivo de colesterol LDL (LDLc) <55 mg/dl y debe alcanzar una reducción del LDLc basal de al menos 50%.<sup>24</sup>
- Como objetivos adicionales, es necesario lograr un no HDLc < 85 mg/dl, triglicéridos < 150 mg/dl y apoB < 70 mg/dl.
- A su vez, sobre la base de la evidencia de grandes estudios recientemente publicados, si el paciente se encuentra en meta lipídica y presenta antecedentes de dos eventos CV isquémicos en un periodo de 2 años, la recomendación es disminuir los niveles de LDLc a < 40 mg/dl.<sup>25</sup>
- Se plantea como estrategia inicial, combinar estatinas potentes, en altas dosis (atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg) junto a ezetimibe 10 mg para reducir al menos un 60% los niveles basales de LDLc, y alcanzar los objetivos mencionados previamente.
- Se deberá considerar un objetivo de LDLs menor a 40 mg/dl en aquellos pacientes que hayan sufrido 2 episodios isquémicos (no necesariamente en el mismo territorio) en un periodo comprendido de 2 años.
- Cuando el valor de triglicéridos se encuentra entre 200-500 mg/dl, si el paciente se encuentra en meta de LDLc, considerar agregar ácidos grasos omega 3 (específicamente ácido eicosapentaenoico (EPA) purificado, icosapento de etilo).
- Los niveles lipídicos deben controlarse a las 6 semanas y si se alcanzan los objetivos planteados,



**Figura 3.** Recomendaciones de abordaje de la dislipidemia en pacientes con DBT2 y evento isquémico CV. #Evidencia existente con arGLP1.<sup>17</sup>

apoB, apolipoproteína B; arGLP1, agonistas del receptor del péptido tipo 1 similar al glucagón; CT, colesterol total; CV, cardiovascular; DM2, diabetes mellitus tipo 2; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; Lp(a), lipoproteína (a); no HDLc, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad; TG, triglicéridos.

se recomienda continuar con el mismo esquema terapéutico (Figura 3).

### *Preguntas frecuentes en diabetes y ECV al alta*

1. **¿Si el paciente ya recibía insulina, qué hacer al momento del alta?** Si agregamos un iSGLT2 o arGLP1 al tratamiento, es importante la reducción de la dosis total de insulina en un 20-25%, sobre todo si la HbA<sub>1c</sub> es < 7%, con el fin de evitar hipoglucemias. Es necesario realizar un monitoreo estructurado de la glucosa por medio de monitoreo capilar o sensor intersticial continuo.<sup>28,29</sup>
2. **¿Qué pasa si no contamos con HbA<sub>1c</sub> durante la internación?** Se puede seguir el algoritmo, recordando que los arGLP1 e iSGLT2 no producen hipoglucemia. Igualmente se recomienda recategorizar el caso luego del alta.
3. **¿Se pueden combinar iSGLT2 con arGLP1?** Sí. Se complementan y cada uno tiene sus recomendaciones específicas. Ambos grupos de fármacos reducen los eventos CV. No se ha descrito interacciones adversas de relevancia o riesgo de hipoglucemias con esta combinación. Ambos reducen los factores de riesgo CV: presión arterial, HbA<sub>1c</sub>, peso corporal y poseen beneficios renales.
4. **¿Cómo es la titulación de dosis de los arGLP1?** Un escalamiento lento de la dosis se ha asociado con mejor tolerancia gastrointestinal. Para la liraglutida, dosis diaria con escalamiento semanal. Para semaglutida y dulaglutida, dosis semanal con escalamiento mensual.
5. **¿Qué debo tener en cuenta al iniciar un arGLP1?** Los eventos adversos más frecuentemente asociados son los de naturaleza gastrointestinal (GI) y se caracterizan por ser transitorios y de leves a moderados (náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento). Es importante seguir la titulación sugerida en el prospecto. Es fundamental la educación alimentaria y hábitos saludables.<sup>27,28</sup>
6. **¿Qué debo tener en cuenta al iniciar iSGLT2?** Precaución por depleción de volumen con

diuréticos (por ej.: diuréticos de asa) y riesgo de infecciones genitales en pacientes con predisposición y mal control metabólico (en general no requiere de la suspensión del fármaco, solo medidas higiénicas y tratamiento estándar de la micosis, que deberá ser evaluado de manera individual).

7. **¿Es posible combinar iDPP4 con arGLP1?** No deben asociarse ya que los iDPP4 actúan incrementando los niveles de GLP1 endógeno sin demostrar beneficios adicionales en reducción de eventos CV.
8. **¿Existen interacciones de relevancia entre los fármacos para DBT2 y fármacos CV?** No se reconocen interacciones de relevancia con antitrombóticos, hipolipemiantes, fármacos para hipertensión, antianginosos, diuréticos. Precaución al combinar sulfonilureas con antagonistas de vitamina K y diuréticos de asa con iSGLT2.

### *Preguntas frecuentes dislipemias en pacientes con DBT2 y ECV*

1. **¿Cuáles son las estatinas potentes y qué dosis es considerada alta?** Atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg.
2. **¿Qué combinaciones de hipolipemiantes se consideran seguras y se pueden indicar al egreso?** Dobles terapias: estatinas con ezetimibe, iPCSK9, o inclisiran, ácido bempedoico, icosapento de etilo. Triples terapias: estatinas con ezetimibe y PCSK9i.
3. **¿Qué combinaciones de hipolipemiantes se consideran potencialmente riesgosas?** Estatinas con ciertos fibratos, como el gemfibrozil.

## **CONSIDERACIONES FINALES**

*Avales societarios: estas recomendaciones se encuentran avaladas por la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial y la Sociedad Argentina de Lípidos*

Se han revisado las pautas diagnósticas y terapéuticas para adultos con DBT2 que experimentaron un evento cardiovascular. Además, se han creado

recomendaciones y algoritmos sencillos para guiar a los médicos en el tratamiento posterior a la hospitalización por un evento cardiovascular y prevenir la inercia terapéutica.

Las intervenciones en el estilo de vida para pacientes diabéticos son esenciales en la prevención secundaria para evitar o retrasar complicaciones. Una dieta equilibrada es fundamental; se recomienda el control de carbohidratos, el aumento del consumo de fibra y la preferencia por grasas insaturadas (aceite de oliva, aguacate, frutos secos) sobre grasas saturadas y trans. El ejercicio regular, con al menos 150 minutos semanales de actividad aeróbica moderada o 75 minutos de actividad vigorosa, junto con entrenamiento de resistencia y actividades de flexibilidad como yoga o Tai chi, mejora el control glucémico y reduce el riesgo cardiovascular.

El manejo del estrés mediante técnicas de relajación (meditación, respiración profunda, yoga), terapia cognitivo-conductual y apoyo social es crucial. Dejar de fumar y reducir el consumo de alcohol también son importantes, con opciones como terapias de reemplazo de nicotina, medicamentos (bupropión, vareniclina) y programas de apoyo. Estas intervenciones integradas y personalizadas mejoran la calidad de vida y previenen complicaciones graves en pacientes diabéticos.

En pacientes que han sufrido un evento isquémico, la administración de antiagregantes al egreso hospitalario es crucial para prevenir recurrencias y complicaciones cardiovasculares.

Se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios, como la aspirina o fármacos inhibidores del receptor de P2Y12 (clopidogrel, prasugrel y ticagrelol) en dosis adecuadas, según las guías clínicas internacionales y la evaluación individual del riesgo de sangrado. En algunos casos, especialmente en presencia de fibrilación auricular o trombosis venosa profunda, puede ser necesario añadir anticoagulantes orales directos (ACOD) o antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocumarol), con un seguimiento estricto de los niveles de INR. Es fundamental personalizar el tratamiento considerando factores como la función renal, las interacciones medicamentosas y la adherencia del paciente.

Las intervenciones en el estilo de vida para pacientes diabéticos son esenciales en la prevención secundaria para evitar o retrasar complicaciones. Una dieta equilibrada es fundamental; se recomienda el control de carbohidratos, el aumento del consumo de fibra y la preferencia por grasas insaturadas (aceite de oliva, aguacate, frutos secos) sobre grasas saturadas y trans. El ejercicio regular, con al menos 150 minutos semanales de actividad

**Tabla 3.** Check list.

	Parámetro	Valores ideales	Cuándo determinarlos
✓	HbA <sub>1c</sub> (%)	< 7	Durante la hospitalización y a 30-60 días del egreso
✓	TFGe (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	> 60	Previo al egreso
✓	UACR (mg/g)	< 30	Idealmente previo al egreso (no factible en muchos centros)
✓	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	< 27	En cada consulta
✓	Presión arterial sistólica y diastólica en consultorio (mm Hg)	PAS 130-160 PAD 80-70	Al momento del ingreso del evento isquémico Previo al egreso en todos los casos Reevaluar metas a las 6 semanas del alta
✓	LDL (mg/dl)	< 55 (ver algoritmos para valores adicionales)	Planificación previa al egreso, eventual uso de combinaciones fijas (hipolipemiantes, antihipertensivos) y de herramientas de telemedicina
✓	Adhesión a los fármacos	Recordatorio de uso ininterrumpido de los fármacos prescritos	

HbA<sub>1c</sub>, hemoglobina glucosilada; IMC, índice de masa corporal; LDL, lipoproteínas de baja densidad; PAD, presión arterial diastólica; PAS, presión arterial sistólica; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada; UACR, tasa albúmina-creatinina urinaria;

aeróbica moderada o 75 minutos de actividad vigorosa, junto con entrenamiento de resistencia y actividades de flexibilidad como yoga o Tai chi, mejora el control glucémico y reduce el riesgo cardiovascular.

El manejo del estrés mediante técnicas de relajación (meditación, respiración profunda, yoga), terapia cognitivo-conductual y apoyo social es crucial. Dejar de fumar y reducir el consumo de alcohol también son importantes, con opciones como terapias de reemplazo de nicotina, medicamentos (bupropión, vareniclina) y programas de apoyo. Estas intervenciones integradas y personalizadas mejoran la calidad de vida y previenen complicaciones graves en pacientes diabéticos.<sup>29</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. INDEC, Argentina, descargado de: [https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr\\_2018\\_resultados\\_definitivos.pdf](https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf) Fecha de acceso: 01-08-2023
2. Dieuzeide G, Waitman J, Pugnaroni Rodríguez NS, Rodríguez MV, Nardone L, Oviedo A; Grupo de Investigadores de Argentina del Estudio CAPTURE. Estudio CAPTURE: Resultados argentinos sobre prevalencia de enfermedad cardiovascular en diabetes mellitus tipo 2 [CAPTURE Study: Argentine results on prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus]. *Medicina (B Aires)* 82(3):398-407, 2022. Español. PMID: 35639061.
3. Augustovski F, Caporale J, Fosco M, et al. Resource Use and Costs of Congestive Heart Failure Hospitalizations: A Retrospective Cohort Study in Argentina. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 18(7): A829, Nov 2015.
4. Gracia-Ramos AE, Carretero-Gómez J, Mendez CE, Carrasco-Sánchez FJ. Evidence-based therapeutics for hyperglycemia in hospitalized noncritically ill patients. *Curr Med Res Opin* 38(1):43-53, Jan 2022. doi: 10.1080/03007995.2021.1997288. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34694181.
5. Pasquel, F. J., Lansang, M. C., Dhatariya, K., & Umpierrez, G. E. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 9(3), 174-188, 2021.
6. Korytkowski, M. T., Muniyappa, R., Antinori-Lent, K., Donihi, A. C., Drincic, A. T., Hirsch, I. B. ... & Umpierrez, G. E. Management of hyperglycemia in hospitalized adult patients in non-critical care settings: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(8), 2101-2128, 2022.
7. Arnold MJ. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Adults: Guidelines from the Endocrine Society. *Am Fam Physician* 108(3):313-314, Sep 2023. PMID: 37725475.
8. Galindo RJ, Aleppo G, Klonoff DC, Spanakis EK, Agarwal S, Vellanki P, Olson DE, Umpierrez GE, Davis GM, Pasquel FJ. Implementation of Continuous Glucose Monitoring in the Hospital: Emergent Considerations for Remote Glucose Monitoring During the COVID-19 Pandemic. *J Diabetes Sci Technol*. 14(4):822-832, Jul 2020. doi: 10.1177/1932296820932903. Epub 2020 Jun 14. PMID: 32536205; PMCID: PMC7673156.
9. Spanakis EK, Cook CB, Kulasa K, Aloji JA, Bally L, Davis G, Dungan KM, Galindo RJ, Mendez CE, Pasquel FJ, Shah VN, Umpierrez GE, Aaron RE, Tian T, Yeung AM, Huang J, Klonoff DC. A Consensus Statement for Continuous Glucose Monitoring Metrics for Inpatient Clinical Trials. *J Diabetes Sci Technol*. 17(6):1527-1552, Nov 2023. doi: 10.1177/19322968231191104. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37592726; PMCID: PMC10658683.
10. Nuha A. ElSayed, on behalf of the American Diabetes Association, 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 1 46 (Supplement\_1): S267-S278, Jan 2023.
11. Rea TD et al. Body mass index and the risk of recurrent coronary events following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1(88):467-472, 2001.
12. Kumral E, Erdoğan CE, Arı A, Bayam FE, Saruhan G. Association of obesity with recurrent stroke and cardiovascular events. *Rev Neurol*

(Paris) 177(4):414-421, 2021. doi: 10.1016/j.neurol.2020.06.019

13. Harris CM, Cheskin LJ, Gipson-Jones TL, Hartfield JA, Kisuule F. Linking care of patients with obesity to outpatient weight control clinics following acute hospitalizations. *Diabetes Metab Syndr Obes* 11:11-14, 2018. Published 2018 Jan 24. doi:10.2147/DMSO.S153133

14. Guías KDIGO 2022. De [https://www.kidney-international.org/issue/S0085253822X00021?dgcid=raven\\_jbs\\_etoc\\_email](https://www.kidney-international.org/issue/S0085253822X00021?dgcid=raven_jbs_etoc_email)

15. Alicia Elbert. Libro: Diabetes mellitus y riñón, Enfoque transdisciplinario. 2022, ISBN:9789878452203. Ediciones Journal.

16. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 35:922-944, 2017.

17. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 1;41(12):1874-2071, Dec 2023. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37345492.

18. Caruso I, Cignarelli A, Sorice GP, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, et al. Cardiovascular and Renal Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonists vs. Other Glucose-Lowering Drugs in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies. *Metabolites* 12, 2022.

19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375(19):1834-1844, 2016.

20. Kosiborod MN, Bhatta M, Davies M, Deanfield JE, Garvey WT, Khalid U, et al. Semaglutide improves cardiometabolic risk factors in adults with overweight or obesity: STEP 1 and 4 exploratory analyses. *Diabetes Obes Metab* 25:468-478, 2023.

21. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Filippatos G, Nowack C, et al. Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in diabetic kidney disease trial. *Am J Nephrol* 50:345-356, 2019.

22. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), & ESC National Cardiac Societies (2019). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 290, 140-205.

23. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 139(25), e1082-e1143.

24. Association between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE. *Circulation* 147(16), 1192-1203.

25. Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *European heart journal. Acute cardiovascular care* 11(12), 939-949.

26. Bhatt, DL, Steg, PG, Miller, M, Brinton, EA, Jacobson, TA, Ketchum, SB, Doyle, RT, Jr, Juliano, RA, Jiao, L, Granowitz, C, Tardif, JC, Ballantyne, CM, & REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England Journal of Medicine* 380(1), 11-22, 2019.

27. Gorgojo-Martínez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gómez J, Castro A, Cebrián-Cuenca A, de Torres-Sánchez A, García-de-Lucas MD, Núñez J, Obaya JC, Soler MJ, Górriz JL, Rubio-Herrera MÁ. Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in

Patients Treated with Glp-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus. *J Clin Med* 12(1):145-24 Dec 2022. doi: 10.3390/jcm12010145. PMID: 36614945; PMCID: PMC9821052.

28. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Januzzi JL Jr, Kalyani RR, Kosiborod M, Magwire M, Morris PB, Neumiller JJ, Sperling LS. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients with Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 76(9):1117-1145, 1 Sep 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.037. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32771263; PMCID: PMC7545583.

29. Events in Patients Treated with Glp-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus. *J. Clin. Med* 12, 145, 2023. <https://doi.org/10.3390/jcm12010145>

# Infusiones de apoA1 en el síndrome coronario agudo: revisión literaria

## *ApoA1 infusions in acute coronary syndrome: literature review*

Dr. Alan R. Sigal<sup>1</sup>, Dr. Ricardo Rey<sup>1</sup>, Dr. Juan P. Costabel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clínica de Lípidos y Cardiopatía isquémica, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

### Resumen

A pesar de los avances en la terapéutica del síndrome coronario agudo y de la amplia disponibilidad de fármacos que modulan el riesgo cardiovascular, la persistencia de un riesgo elevado tras un episodio agudo sigue siendo motivo de gran preocupación. Se cree que un componente que contribuye a este riesgo es la disminución del flujo de colesterol tras un SCA, que podría aliviarse mediante infusiones de apolipoproteína A1 (apoA1), el principal constituyente de la lipoproteína de alta densidad (HDL), que facilita el transporte reverso de colesterol y ejerce potencialmente un efecto protector durante el vulnerable período postinfarto. A lo largo de los años se han investigado diversos tipos de infusiones de apoA1, que incluyen variantes genéticas como apoA1 Milano, formas humanas reconstituidas como CSL111 y CSL 112, miméticos de preβHDL como CER001, y péptidos orales como D y L4F. Sin embargo, estos ensayos, a excepción del CSL 112, se caracterizaron por el pequeño tamaño de las muestras y, en conjunto, no lograron demostrar beneficios clínicamente significativos. Un estudio reciente en el que participaron más de 18 000 pacientes con síndrome coronario agudo y en el que se examinó el CSL112 también arrojó resultados neutros en cuanto a la eficacia clínica. Este conjunto de pruebas coincide con los resultados de las intervenciones farmacológicas dirigidas a aumentar los niveles de HDL, que revelan una falta de eficacia constante en la reducción del riesgo cardiovascular residual a pesar de la justificación fisiopatológica subyacente.

**PALABRAS CLAVE:** apolipoproteína A, infarto, dislipidemia

### Abstract

Despite the advancements in therapeutics for acute coronary syndrome and the widespread availability of drugs that modulate cardiovascular risk, the persistence of high risk following an acute event remains a significant concern. A component contributing to this risk is believed to be the decrease in cholesterol efflux after an ACS, which may be alleviated by infusions of Apolipoprotein A1 (apoA1), the primary constituent of high-density lipoprotein (HDL), which facilitates cholesterol efflux and potentially exerts a protective effect during the vulnerable post-infarction period. Various types of apoA1 infusions have been investigated over the years, including genetic variants such as apoA1 Milano, reconstituted human forms like CSL111 and CSL 112, preβ HDL mimetics such as CER001, and oral peptides such as D and L4F. However, these trials, except for CSL 112, were characterized by small sample sizes and collectively failed to demonstrate clinically significant benefits. A recent study involving over 18 000 post-acute coronary syndrome patients examining CSL112 also yielded neutral results regarding clinical efficacy. This body of evidence aligns with findings from pharmacological interventions aimed at boosting HDL levels, revealing a consistent lack of efficacy in reducing residual cardiovascular risk despite the underlying pathophysiological rationale.

**KEYWORDS:** apolipoprotein A1, coronary, dyslipidemias

## INTRODUCCIÓN

### *Riesgo residual*

Desde los fibrinolíticos a los *stents* liberadores de drogas de última generación, del clopidogrel a los

inhibidores P2Y12 más potentes, de la angioplastia guiada por angiografía a la optimizada por IVUS u OCT, son múltiples los avances tecnológicos y medicamentosos en la terapéutica del síndrome coronario agudo (SCA). El descenso agresivo de LDLc con estatinas de alta intensidad, ezetimibe,

ácido bempedoico y los inhibidores de PCSK9 también han permitido reducir sustancialmente el riesgo de padecer un nuevo evento cardíaco agudo luego de padecer un SCA. Sin embargo, a pesar de todos estos avances, sigue existiendo un sustancial riesgo cardiovascular posterior al SCA. Por ejemplo, en el estudio PROVE IT con estatinas de alta intensidad, se evidenció un 15% de eventos nuevos a 24 meses.<sup>1</sup> En el estudio ODDYSEY OUTCOMES con alirocumab, se encontraron 12.5% de nuevos eventos a 4 años a pesar del control estricto del LDL con inhibidores de PCSK9, sumado a estatinas de alta intensidad.<sup>2</sup> Interesantemente, más de la mitad de los eventos que ocurren dentro del año posterior al IAM, suceden dentro de los primeros 90 días, lo que sugiere la presencia de un período de particular vulnerabilidad.<sup>3</sup>

### *Fisiopatología de las HDL*

Una de las teorías que podrían explicar este riesgo residual es la teoría del HDL. La función “ateroprotectiva” del HDL la hace particularmente atractiva como objetivo terapéutico para modular este riesgo, y tiene que ver primordialmente con su función de transporte reverso de colesterol. El inicio de este proceso empieza por la síntesis de HDL mediante la unión de colesterol, fosfolípidos y apoA1 mediante la ABCA1. El transportador ABCA1 le permite adquirir más colesterol a medida que circula, y de hecho su déficit constituye una enfermedad denominada enfermedad de Tangier en la cual los niveles plasmáticos de HDL son extremadamente bajos y presentan acumulación lipídica orgánica, aunque la asociación con riesgo cardiovascular es más dudosa. Otros transportadores como el ABCG1 también contribuyen a este proceso de captación de colesterol de las HDL. Una vez que capta dicho colesterol, debe devolverlo al hígado mediante el receptor SR-BI, aunque también puede hacerlo indirectamente a través de las LDL, luego de realizar el intercambio de colesterol por triglicéridos mediado por las CETP<sup>4,5</sup> (Figura 1). Es decir, las HDL tienen la capacidad de cargar colesterol desde las arterias y llevarlo nuevamente al hígado, lo que constituye así el transporte reverso de colesterol. Estas no son las únicas propiedades ateroprotectivas de las HDL, ya que también se han descrito la prevención de la disfunción endotelial, la inhibición plaquetaria y la activación de la fibrinólisis, además

de la reducción de factores inflamatorios dentro de la pared arterial.<sup>6,7</sup> Incluso, la reducción de exceso de colesterol de los macrófagos puede activar mecanismos génicos que inhiben su apoptosis e incluso pueden favorecer la salida de los mismos macrófagos de la pared arterial.<sup>8,9</sup>

En cuanto a los efectos clínicos demostrables sobre la placa aterosclerótica, estudios de imágenes como el ARBITER 2 y el AFREGS, aunque ya algo antiguos, mostraron que el agregado de tratamiento para aumentar el HDL, en estos casos con niacina, en pacientes con estatinas, enfermedad cardiovascular y HDL bajo, se tradujo en reducción de espesor de íntima media carotídea y de regresión de lesiones coronarias con solo 1 año de tratamiento.<sup>10,11</sup>

### *Experiencias con elevación farmacológica de HDL*

El valor de HDL elevado como protector de riesgo cardiovascular era hasta hace poco difícil de cuestionar, desde el estudio Framingham a guías modernas de práctica clínica que lo han validado.<sup>12-14</sup> Incluso en la era de estatinas, un metanálisis demostró que, en pacientes tratados con dicho fármaco, el HDL seguía siendo predictor inverso de riesgo cardiovascular.<sup>15</sup>

Por esto mismo es que se ha buscado elevar farmacológicamente el HDL por medio de diferentes estrategias, en la búsqueda de reducir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, los resultados no han sido los esperados. Los primeros intentos con niacina en los estudios AIM-HIGH y HPS2-THRIVE no mostraron beneficio clínico a pesar del aumento de HDL generado.<sup>16,17</sup> Un metanálisis que incluyó ensayos aleatorizados con niacina y fibratos demostró que, a pesar de aumentar HDL, en pacientes bajo tratamiento con estatinas no se trasladó en beneficio en MACE.<sup>18</sup>

Otra estrategia que tuvo mucho impulso fue la modulación de la CETP, que forma parte del mecanismo de transporte de colesterol de las HDL. Torcetrapib, el primero de ellos, se discontinuó por aumento de mortalidad en el estudio ILLUMINATE, debido a efectos *off target* sobre la aldosterona.<sup>19</sup> Los siguientes fueron el dalcetrapib en el estudio Dal-OUTCOMES en el que se incluyeron 15 000 pacientes

posterior al SCA, el anacetrapib en el REVEAL con 30 000 pacientes con alto riesgo cardiovascular y el evacetrapib en el ACCELERATE en 12 000 pacientes con alto riesgo cardiovascular.<sup>20-22</sup> Estos últimos dos subieron el valor de HDL más de 100% y bajaron además LDL, mientras que el dalcetrapib solo 30% y sin impacto sobre LDL. El dalcetrapib y el evacetrapib se discontinuaron por falta de eficacia a los 2 años (el primero por no tener efecto sobre LDL, el segundo por poco seguimiento y pocos eventos, dado que esperaban un efecto mayor sobre el LDL), mientras que el anacetrapib fue el último en publicarse y mostró una reducción de 9% de riesgo relativo y 1% de riesgo absoluto en el compuesto de muerte cardiovascular, IAM o revascularizaciones, a expensas sobre todo de estos últimos, y recién a partir del año. El efecto fue modesto, y tampoco cumplió su punto final secundario que incluía ACV, además que luego se demostró que se acumulaba en tejido adiposo, por lo que nunca se buscó aprobación de la FDA ni de otras entidades para su uso. Un metanálisis de estos ensayos no encontró beneficio sobre MACE de estas drogas, aunque con una tendencia no significativa a menos IAM.<sup>23</sup>

### Tratamientos con apoA1

A raíz de los resultados persistentemente neutros de los tratamientos dirigidos a aumentar el HDL,

surge una hipótesis diferente: en lugar de aumentar el HDL, porque no modular su efecto mediante infusiones de apoA1, su componente principal. Bajo esta línea de pensamiento surgieron algunas experiencias que llegaron a trasladarse a ensayos clínicos aleatorizados en el contexto de SCA. En la Tabla 1 se puede ver resumidamente los resultados de todas estas experiencias.

1) ApoA1 Milano. Es una mutación natural de la apoA1, con una sustitución de cisteína por arginina en posición 173 m que genera en verdad bajos niveles de HDL en sangre, pero es ateroprotectiva.<sup>24</sup> Esta mutación lleva a que forme homodímeros o heterodímeros con apoA-II. Luego de ensayos en animales y con demostrada reducción de ateromatosis en ratones,<sup>25</sup> se realizó el primer ensayo clínico aleatorizado en 2003. Se aleatorizaron 57 pacientes posteriores al SCA a placebo vs. ETC-216 15mg/kg vs. ETC-216 45 mg/kg. Se les realizó un nuevo cateterismo con IVUS a los 14 días, y luego de 5 semanas de tratamiento, para ver reducción de volumen de placa de ateroma por IVUS. Demostró reducir, aunque modestamente, el volumen de ateroma.<sup>26</sup> Recién en 2018 saldría otro estudio aleatorizado con esta molécula, o más bien un mimético llamado MDCO-216, en una época con tratamiento estatínico más contemporáneo.

Se aleatorizaron 122 pacientes con SCA que tuvieran además un vaso con una lesión entre 20 y 50%, a placebo vs. 20 mg/kg de MDCO-216. El punto final primario fue la reducción de volumen de ateroma medido por IVUS a los 36 días, y la droga no demostró ser superior a placebo en este caso.<sup>27</sup>

2) CSL 111: en 2007 se publicó el estudio ERASE con CSL-111, una HDL reconstituida formada por apoA1 humana combinada con fosfatidilcolina. Se aleatorizaron a 183 pacientes a recibir CSL111 o placebo posterior al SCA por 4 infusiones semanales, usando una dosis de 40 mg/kg y otra de 80 mg/kg. La dosis de 80 mg

**Tabla 1.** Resumen de ECRs con apoA1

Autor y año	Droga	Mecanismo	Pacientes	EP 1rio	Resultado
Nissen, 2003	ETC-216	ETC-216	57 posteriores al SCA	Reducción de volumen de ateroma (%)	-1.06% (p = 0.02) vs. basal
Nicholls, 2018	MDCO-216	MDCO-216	122 posteriores al SCA	Reducción de volumen de ateroma (%)	-0.21% (p = ns) vs. placebo
Tardif, 2007	CSL-111	CSL-111	183 posteriores al SCA	Reducción de volumen de ateroma (%)	-3.4% (p < 0.01) vs. basal. p = 0.48 vs. placebo
Tardif, 2014	CER-001	CER-001	507 posteriores al SCA	Reducción de volumen de ateroma (mm <sup>3</sup> )	-1.5 mm <sup>3</sup> (p = ns) vs. placebo
Waksman, 2010	Delipidación HDL	Delipidación HDL	28 posteriores al SCA	Reducción de volumen de ateroma (mm <sup>3</sup> )	-12.2 mm <sup>3</sup> (p = ns) vs. placebo
Gibson, 2024	CSL-112	CSL-112	18219 posteriores al SCA	IAM, ACV o muerte CV a 90 días	4.8% vs. 5.2% (p = ns)

debió suspenderse por alteraciones severas del hepatograma. La dosis de 40 mg no demostró reducir el tamaño de ateroma o el volumen de la placa, aunque sí mejoró el índice de caracterización de la placa, teniendo también un leve y autolimitado aumento de transaminasas.<sup>28</sup>

- 3) CER-001: es un mimético de pre $\beta$  HDL, que contiene apoA1 y esfingomielina, hecho por bioingeniería. Contiene una carga negativa, característica de las HDL que no están transportando colesterol, es decir con capacidad de recibirlo. Un estudio en 2014 que aleatorizó más de 500 pacientes posterior al SCA a recibir esta droga en infusiones semanales no demostró reducir el tamaño total de ateroma medido por IVUS.<sup>29</sup> Sin embargo, un reanálisis posterior de segmentos arteriales pareados anatómicamente, con la dosis más baja utilizada (3 mg/kg), sugirió que podría haber un beneficio en reducción de tamaño de placa, sobre todo en placas de mayor tamaño. Además, Zheng en 2016 demostró un aumento del eflujo de colesterol del 13% con la infusión de CER-001.<sup>30</sup> Por estos motivos se llevó a cabo un nuevo estudio aleatorizado en pacientes posterior al SCA con la dosis de 3 mg/kg (Nicholls, 2018). Se aleatorizaron 262 pacientes, y recibieron 10 semanas de tratamiento por sobre el estándar. Nuevamente, no se demostró un beneficio en la reducción del tamaño o volumen de ateroma.<sup>31</sup>
- 4) CSL 112: demostró mejor perfil farmacodinámico con mayor eflujo de colesterol que las previamente mencionadas.<sup>32</sup> Además, genera aumento de LCAT que es responsable de la esterificación del colesterol del HDL y le permite captar más colesterol. Esta esterificación está inhibida por la apoA1 milano y el componente fosfolipídico del CER 001 también. En estudio en fase 2b, la CSL 112 demostró que con una inyección duplica el apoA1 sérico, y genera un aumento de HDL y eflujo de colesterol, que disminuye al basal a los 5-7 días de la inyección.<sup>33</sup> Posterior a esto, se realizó un gran estudio multicéntrico aleatorizado, el AEGIS II, para estese utilizaron 4 infusiones semanales de 6 g de CSL 112 vs. placebo en 18 219 pacientes con síndrome coronario agudo, enfermedad coronaria multivaso, y otros factores

de riesgo adicionales. El punto final primario fue un combinado de muerte cardiovascular, infarto o ACV a los 90 días. El estudio no encontró diferencias significativas en el punto final primario entre los dos grupos (4.8% vs. 5.2%,  $p$  0.24). Tampoco se observaron diferencias a 180 o 365 días. Se vio una diferencia numérica en infartos en el seguimiento extendido, pero este mismo era un punto exploratorio por lo que no puede tomarse más que como una eventual hipótesis.<sup>34</sup>

- 5) Menciones: delipidación selectiva de HDL mediante electroforesis, que transforma el  $\alpha$ -HDL en pre $\beta$ -HDL, que tiene mayor capacidad de captar colesterol, en paciente posterior al SCA. No demostró reducir volumen de placa de forma estadísticamente significativa. Fue bien tolerado.<sup>35</sup> L4F, un péptidomimético de apoA1, también conocido como APL180, en pacientes en prevención secundaria, aumentó significativamente los niveles de apoA1. Sin embargo, no mejoró ningún parámetro de función de HDL como el índice inflamatorio de HDL, o la actividad de paraoxonasa. Incluso, hubo un aumento de casi 50% de la PCR-US.<sup>36</sup> Otro ensayo aleatorizado con D-4F oral demostró reducción del índice inflamatorio de HDL en pacientes en prevención secundaria.<sup>37</sup>

En el año 2021, previo a la salida del AEGIS II, un metanálisis incluyó a todas estas diferentes estrategias de infusión de apoA1 en el paciente posterior al SCA. Tomando 754 pacientes, esta terapéutica no logró disminuir el volumen total de ateroma, aunque tampoco se encontraron efectos adversos.<sup>38</sup>

## CONCLUSIONES

El tratamiento farmacológico modulador de HDL es atractivo desde un punto de vista fisiopatológico, con el objetivo de reducir el riesgo residual posterior al SCA. Sin embargo, tanto los tratamientos dirigidos a aumentar el HDL, como aquellos dirigidos a aumentar el eflujo de colesterol mediante infusiones de apoA1, han consistentemente demostrado efectos neutros, sin beneficio clínico. Esto llegó a su máxima expresión con el estudio AEGIS-II, que con la “mejor” molécula, la ventaja de experiencias

previas y con una cantidad de pacientes ampliamente mayor que los trabajos previos, no logró demostrar ningún beneficio clínico. Por el momento resulta llamativo que, más allá de la lógica fisiopatológica, estos tipos de tratamiento no tienen lugar en la práctica clínica actual.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* [Internet] 350(15):1495-504, 8 Apr 2004 [citado 25 Apr 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040583>.
2. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* [Internet] 379(22):2097-107, 29 Nov 2018 [citado 7 May 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1801174>
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* [Internet] 361(11):1045-57, 10 Sep 2009 [citado 4 May 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0904327>.
4. Barter PJ, Rye KA. Relationship between the concentration and antiatherogenic activity of high-density lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* [Internet] 17(4):399-403, Aug 2006 [citado 4 May 2024]. Disponible en: [https://journals.lww.com/co-lipidology/fulltext/2006/08000/relationship\\_between\\_the\\_concentration\\_and.5.aspx](https://journals.lww.com/co-lipidology/fulltext/2006/08000/relationship_between_the_concentration_and.5.aspx).
5. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and Antithrombotic Actions of HDL. *Circ Res* [Internet] 98(11):1352-64, 9 Jun 2006 [citado 4 May 2024]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.RES.0000225982.01988.93>
6. Norata GD, Banfi C, Pirillo A, Tremoli E, Hamsten A, Catapano AL, et al. Oxidised-HDL3 induces the expression of PAI-1 in human endothelial cells. Role of p38MAPK activation and mRNA stabilization. *Br J Haematol* [Internet] 127(1):97-104, Oct 2004 [citado 4 May 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15384983/>.
7. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* [Internet] 95(8):764-72, 15 Oct 2004 [citado 4 May 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15486323/>.
8. Trogan E, Feig JE, Dogan S, Rothblat GH, Angeli V, Tacke F, et al. Gene expression changes in foam cells and the role of chemokine receptor CCR7 during atherosclerosis regression in ApoE-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet] 103(10):3781, 3 Mar 2006 [citado 4 May 2024]. Disponible en: [/pmc/articles/PMC1450154/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15486323/).
9. Terasaka N, Wang N, Yvan-Charvet L, Tall AR. High-density lipoprotein protects macrophages from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by promoting efflux of 7-ketocholesterol via ABCG1. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet] 104(38):15093-8, 18 Sep 2007 [citado 4 May 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17846428/>.
10. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2. *Circulation* [Internet] 110(23):3512-7, 7 Dec 2004 [citado 1 May 2024]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.0000148955.19792.8D>.
11. Personius BE, Brown BG, Gotto AM Jr, Little OM, Whitney EJ. Effects of increasing HDL-C, lowering triglyceride and lowering LDL-C on "fixed" atherosclerotic coronary artery disease: AFREGS (the Armed Forces Regression Study) [abstract]. *Circulation* 98(suppl I):I-450-I-451, 1998.
12. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 129 (suppl 2): S49-73, 2014.
13. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, Glennon WE, McNamara PM. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart

disease; the Framingham Study. *Ann Intern Med* 61: 888-99, 1964.

14. Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, et al. High-density lipoproteins: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 7: 484-525, 2013.

15. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, et al. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis. *Circulation* 128:1504-12, 2013.

16. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine* [Internet] 371(3):203-12, 17 Jul 2014 [citado 7 May 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1300955>.

17. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *New England Journal of Medicine* [Internet] 365(24):2255-67, 15 Dec 2011 [citado 7 May 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1107579>.

18. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117 411 patients. *BMJ* [Internet] 349, 18 Jul 2014 [citado 25 Apr 2024]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g4379>.

19. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *New England Journal of Medicine* [Internet] 357(21):2109-22, 22 Nov 2007 [citado 25 Apr 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0706628>.

20. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* [Internet] 367(22):2089-99, 29 Nov 2012 [citado 25 Apr 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1206797>.

21. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet] 377(13):1217-27, 28 Sep 2017 [citado 25 Apr 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1706444>.

22. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet] 376(20):1933-42, 18 May 2017 [citado 25 Apr 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1609581>.

23. Taheri H, Filion KB, Windle SB, Reynier P, Eisenberg MJ. Cardiovascular Prevention: Systematic Review Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Keywords Cholesteryl ester transfer protein inhibitors · High-density lipoproteins · Low-density lipoproteins · Cardiovascular events · Systematic review · Meta-analysis. *Cardiology* [Internet] 145:236-50, 2020 [citado 25 Apr 2024]. Disponible en: [www.karger.com/crd](http://www.karger.com/crd).

24. Calabresi L, Sirtori CR, Paoletti R, Franceschini G. Recombinant apolipoprotein A-IMilano for the treatment of cardiovascular diseases. *Curr Atheroscler Rep* [Internet] 8(2):163-7, Mar 2006 [citado 25 Apr 2024]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-006-0054-4>.

25. Shah PK, Yano J, Reyes O, Chyu KY, Kaul S, Bisgaier CL, et al. High-Dose Recombinant Apolipoprotein A-IMilano Mobilizes Tissue Cholesterol and Rapidly Reduces Plaque Lipid and Macrophage Content in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation* [Internet] 103(25):3047-50, 26 Jun 2001 [citado 1 May 2024]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/hc2501.092494>.

26. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of Recombinant ApoA-I Milano on Coronary Atherosclerosis in Patients with Acute Coronary Syndromes: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* [Internet] 290(17):2292-300, 5 Nov 2003 [citado 1 May 2024]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/197579>.

27. Nicholls SJ, Puri R, Ballantyne CM, Jukema JW, Kastelein JJP, Koenig W, et al. Effect of Infusion of High-Density Lipoprotein Mimetic Containing Recombinant Apolipoprotein A-I Milano on Coronary Disease in Patients With an Acute Coronary Syndrome in the MILANO-PILOT Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* [Internet] 3(9):806, 1 Sep 2018 [citado 1 May 2024]. Disponible en: [/pmc/articles/PMC6233637/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881559/).
28. Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, Ibrahim R, Lespérance J, Heinonen TM, et al. Effects of Reconstituted High-Density Lipoprotein Infusions on Coronary Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* [Internet] 297(15):1675-82, 18 Apr 2007 [citado 1 May 2024]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/206645>.
29. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, Dasseux JL, Fayad ZA, Guertin MC, et al. Fast Track: Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur Heart J* [Internet] 35(46):3277, 12 Dec 2014 [citado 1 May 2024]. Disponible en: [/pmc/articles/PMC4258222/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27263077/).
30. Zheng KH, van der Valk FM, Smits LP, Sandberg M, Dasseux JL, Baron R, et al. HDL mimetic CER-001 targets atherosclerotic plaques in patients. *Atherosclerosis* [Internet] 251:381-8, 1 Aug 2016 [citado 1 May 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27263077/>.
31. Nicholls SJ, Andrews J, Kastelein JJP, Merkely B, Nissen SE, Ray KK, et al. Effect of Serial Infusions of CER-001, a Pre- $\beta$  High-Density Lipoprotein Mimetic, on Coronary Atherosclerosis in Patients Following Acute Coronary Syndromes in the CER-001 Atherosclerosis Regression Acute Coronary Syndrome Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* [Internet] 3(9):815-22, 1 Sep 2018 [citado 1 May 2024]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2689023>.
32. Gibson CM, Korjian S, Tricoci P, Daaboul Y, Yee M, Jain P, et al. Safety and Tolerability of CSL112, a Reconstituted, Infusible, Plasma-Derived Apolipoprotein A-I, After Acute Myocardial Infarction: The AEGIS-I Trial (ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndromes I). *Circulation* [Internet] 134(24):1918-30, 13 Dec 2016 [citado 1 May 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881559/>.
33. Easton R, Gille A, D'Andrea D, Davis R, Wright SD, Shear C. A multiple ascending dose study of CSL112, an infused formulation of ApoA-I. *The Journal of Clinical Pharmacology* [Internet] 54(3):301-10, 1 Mar 2014 [citado 1 May 2024]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcph.194>
34. Gibson CM, Duffy D, Korjian S, Bahit MC, Chi G, Alexander JH, et al. Apolipoprotein A1 Infusions and Cardiovascular Outcomes after Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* [Internet] 6 Apr 2024 [citado 25 Apr 2024]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2400969>.
35. Waksman R, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Suddath WO, Satler LF, et al. A First-in-Man, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Feasibility of Autologous Delipidated High-Density Lipoprotein Plasma Infusions in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 15;55(24):2727-35. Ene 2010.
36. Watson CE, Weissbach N, Kjems L, Ayalasomayajula S, Zhang Y, Chang I, et al. Treatment of patients with cardiovascular disease with L-4F, an apo-A1 mimetic, did not improve select biomarkers of HDL function. *J Lipid Res* [Internet] 52(2):361-73, Feb 2011 [citado 4 May 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21068008/>.
37. Dunbar RL, Movva R, Bloedon LAT, Duffy D, Norris RB, Navab M, et al. Oral Apolipoprotein A-I Mimetic D-4F Lowers HDL-Inflammatory Index in High-Risk Patients: A First-in-Human Multiple-Dose, Randomized Controlled Trial. *ClinTranslSci* [Internet] 10(6):455, 1 Nov 2017 [citado 4 May 2024]. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5673907/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27263077/).
38. Abudukeremu A, Huang C, Li H, Sun R, Liu X, Wu X, et al. Efficacy and Safety of High-Density Lipoprotein/Apolipoprotein A1 Replacement Therapy in Humans and Mice With Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front*

# Eficacia y seguridad de lerodalcibep en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular: estudio LIBerate-HR

## *Efficacy and safety of lerodalcibep in patients at high and very high cardiovascular risk: LIBerate-HR study*

Dra. Melina Huerin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médica, especialista en Cardiología, Jefa del Instituto Cardiovascular Lezica, Martín Lezica, Argentina

El objetivo del ensayo fue evaluar el efecto del lerodalcibep vs. placebo en el colesterol LDL (LDLc) en pacientes de prevención secundaria o equivalentes de alto o muy alto riesgo cardiovascular, tratados con estatinas en la máxima dosis tolerada, solas o en combinación con ezetimibe. El lerodalcibep es la fusión de una adnectina con una albúmina sérica humana, que le otorga una vida media plasmática más prolongada. La adnectina es una molécula pequeña que bloquea en forma específica la unión de la proteína PCSK9 a los receptores de LDLc (RLDL), reduciendo la degradación del receptor, lo que mejora el ingreso del LDLc al hepatocito y disminuye sus niveles plasmáticos.

LIBerate-HR es un estudio de fase 3, randomizado y doble ciego, cuyo punto final primario fue el cambio de LDLc a 52 semanas. Como puntos secundarios se evaluaron la proporción de pacientes alcanzando una reducción del LDLc  $\geq 50\%$  y el cambio de apolipoproteína B (apoB) y de lipoproteína a (Lp[a]). Se incluyeron 922 pacientes (edad 65 años, 47% mujeres, 44% diabéticos, 16% recibían ezetimibe, media de LDLc al ingreso de 117 mg/dl) que fueron aleatorizados 2:1 a lerodalcibep 300 mg una vez por mes, por vía subcutánea (n = 615) vs. placebo (n = 307).

Como resultados, el cambio en el LDLc a las 52 semanas fue de -56.3% en el grupo de lerodalcibep y de -0.14% en el grupo de placebo (p < 0,001). Adicionalmente, más del 90% de los pacientes en el grupo lerodalcibep alcanzó el doble objetivo de una reducción del LDLc  $\geq 50\%$  y meta de LDLc < 55 mg/dl si tenían muy alto riesgo o < 70 mg/dl si tenían alto riesgo cardiovascular vs. 16% en el grupo placebo. Los pacientes aleatorizados al lerodalcibep redujeron 43% la apoB y 33% la Lp(a). El fármaco fue bien tolerado y los eventos adversos fueron similares al placebo, con excepción de mayor proporción de reacciones en el sitio de inyección en el grupo intervención (6.9% vs. 0.3% en grupo placebo).

### COMENTARIO

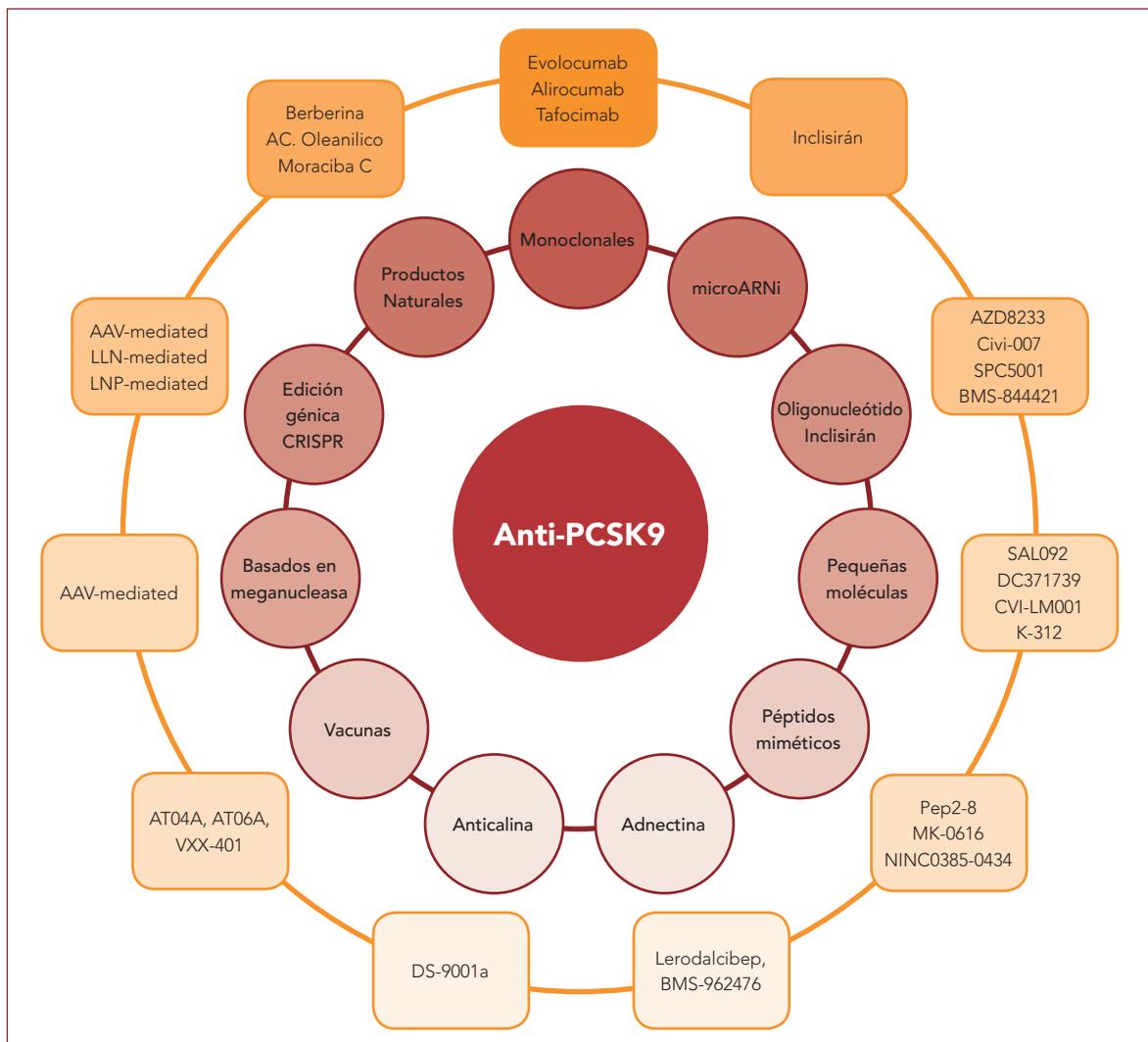
El trabajo, presentado en la reunión anual del ACC 2024, comunicó los resultados de un estudio Fase 3 que evaluó el efecto de lerodalcibep vs. placebo en el LDLc a 52 semanas. Las adnectinas, grupo al que pertenece lerodalcibep, son moléculas pequeñas, derivadas de la fibronectina humana. En este caso, la fusión de la adnectina con una albúmina humana le otorga un incremento de vida media de alrededor de 15 días, lo cual permite su

administración una vez al mes y la dosis de 300 mg testeada en estudios previos se administra en 1,2 ml de solución por vía subcutánea. El lerodalcibep es un nuevo agente en el universo de las opciones farmacológicas actuales y futuras, para reducir el LDLc, variable de probada asociación causal con el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Entendiendo el rol central de PCSK9, proteína que interactúa con el LDL, que reduce la capacidad de este para retornar a la superficie del hepatocito y genera mayor concentración plasmática de LDLc, han aparecido numerosas moléculas que, inhibiendo o bloqueando al PCSK9, representan herramientas terapéuticas a considerar en la reducción de riesgo cardiovascular. Algunas de estas se grafican en la figura 1.<sup>1</sup>

Estas moléculas emplean diferentes sitios y mecanismos de acción para reducir la actividad de PCSK9 que se grafican en la figura 2.<sup>2</sup>

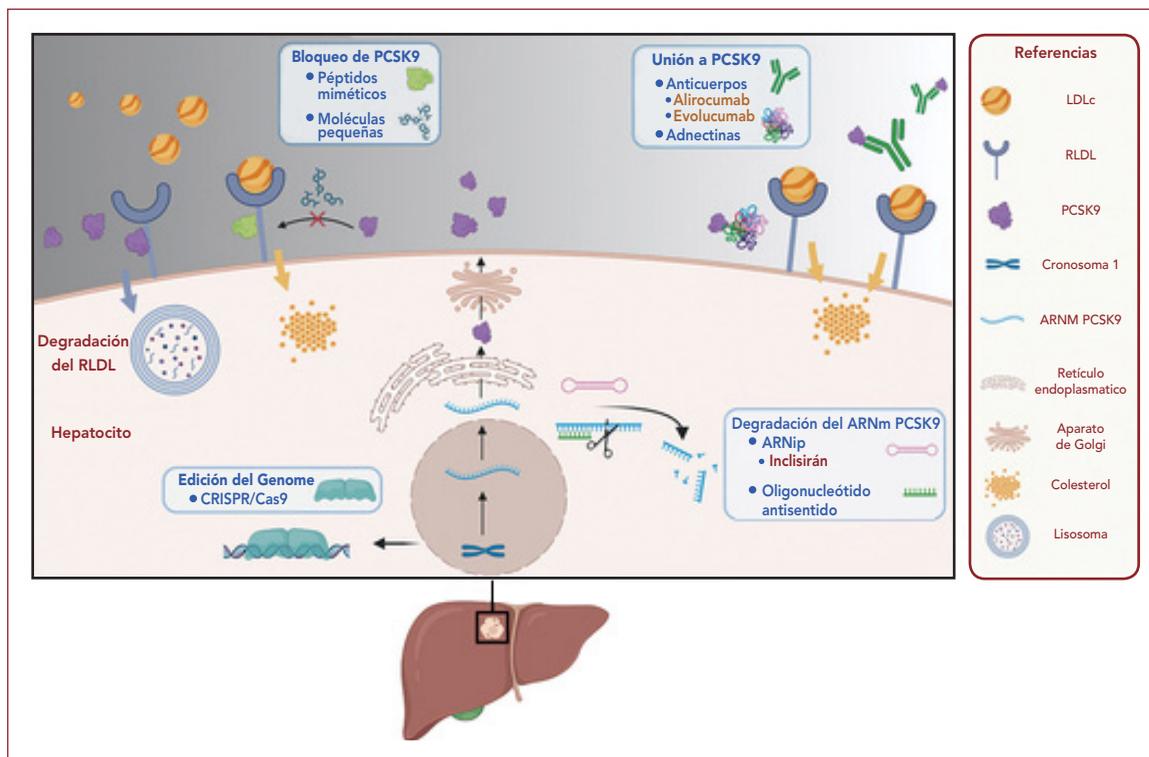
En un trabajo previamente publicado,<sup>3</sup> el lerodalcibep se asoció con la reducción del LDLc de 60% vs. placebo en 478 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) a 24 semanas. Durante la misma reunión del ACC 2024, se presentaron los resultados del seguimiento alejado, a 48 semanas, de 421 de los 478 pacientes, que continuaron con lerodalcibep en forma abierta, y se verificó reducción del 50% LDLc, sin atenuación del efecto.

En resumen, 300 mg de lerodalcibep administrados por vía subcutánea una vez por mes a pacientes



**Figura 1.** Moléculas anti-PCSK9 actuales y en desarrollo.

Fuente: adaptado de X Bao, Y Liang, H Chang, TCai, B Feng y col. Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from bench to bedside. Signal Transduct Target Ther. 9: 13. 2024.



**Figura 2.** Sitios y mecanismos de acción de las principales moléculas anti-PCSK9

LDLc, colesterol ligado a la lipoproteína de baja densidad; RLDL, receptores de LDLc; PCSK9, proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. Fuente: adaptado de F Agnello, M S Mauro, C Rochira, D Landolina, S Finocchiaro y col. PCSK9 inhibitors: current status and emerging frontiers in lipid control. Expert Review of Cardiovascular Therapy 22(1-3):41-58. Mar 2024

de alto o muy alto riesgo cardiovascular se asoció a una reducción del LDLc a las 52 semanas de 56%; la mayoría de los pacientes alcanzó el doble objetivo de reducción del LDLc  $\geq 50\%$  y meta de LDLc  $< 70$  mg/dl o  $< 55$  mg/dl, dependiendo de si tenían alto riesgo o muy alto riesgo cardiovascular. Lerodalcibep redujo 43% la apoB y 33% la LP(a) y fue bien tolerado.

De este modo, el lerodalcibep adicionado a las estatinas, solas o combinadas con ezetimibe, representa una opción terapéutica efectiva y segura para reducir el LDLc en este grupo de pacientes. Si bien, no existe a la fecha, evidencia disponible del efecto de lerodalcibep en eventos cardiovasculares mayores, la reducción importante y sostenida del LDLc constituye una prueba razonable y suficiente que avala su recomendación.

Resta considerar, al igual que en muchas de estas nuevas moléculas emergentes, si su costo y, por ende, la accesibilidad permiten su aplicación en un gran número de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bao X, Liang Y, Chang H, Cai T, Feng B, Gordon K, Zhu Y, Shi H, He Y, Xie L. Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from bench to bedside. Signal Transduction and Targeted Therapy 9:13, 2024.
2. Agnello F, Mauro M S, Rochira C, Landolina D, Finocchiaro S, Greco A, Ammirabile N, Raffo C, Mazzone P M, Spagnolo M, Occhipinti G, Imbesi A, Giacoppo D, Capodanno D. PCSK9 inhibitors: current status and emerging frontiers in lipid control. Expert Review of Cardiovascular Therapy 22:1-3, 41-58, 2024. DOI: 10.1080/14779072.2023.2288169.
3. Raal F, Fourie N, Scott R, Blom D, De Vries Basson M, Kayikcioglu M, Caldwell K, Kallend Dd, Stein E, LIBerate-HeFH Investigators. Long-term efficacy and safety of lerodalcibep in heterozygous familial hypercholesterolaemia: the LIBerate-HeFH trial. Eur Heart J. 44(40): 4272-4280, 21 Oct 2023. doi: 10.1093/eurheartj/ehad596 PMID: PMC10590131. PMID: 37639462.

# Tratamiento de la dislipidemia con pitavastatina

## *Treatment of dyslipidemia with pitavastatin*

Dr. Facundo Tornelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Médico especialista en medicina interna, especialista en nutrición y diabetes. Lipidólogo. Hospital Parmenio T. Piñero; Sociedad Argentina de Diabetes; Sociedad Argentina de Nutrición; Sociedad Argentina de Lípidos, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

La pitavastatina es en la actualidad la estatina más reciente que se adiciona al arsenal terapéutico hipolipemiante, desarrollada en Japón en 2003 y tras su aprobación por parte de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de los EE.UU. en agosto del año 2009, por las compañías farmacéuticas Eli Lilly y Kowa.

### ¿CUÁL ES LA EFICACIA LIPÍDICA DE LA PITAVASTATINA?

El empleo de las estatinas con el foco en reducción de los niveles de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDLc), y el posterior impacto en el descenso de los eventos cardiovasculares, constituye una de las evidencias más robustas en la actualidad de la medicina preventiva cardiovascular.

El impacto lipídico de este grupo farmacológico dependerá de su estructura y, en gran parte, de la dosis de estatina a utilizar, dentro de estos factores.

La pitavastatina es moderadamente lipofílica, cuenta en su estructura con un grupo de tipo fluoropentil lateral, el cual la hace menos afín a la fagocitosis por parte del hepatocito, y le brinda a la molécula una vida media más prolongada de alrededor de 12 h aproximadamente. Esto resulta una ventaja para su posología en cuanto a su biodisponibilidad, con una mayor absorción sin ingesta grasa y una vía de eliminación por materia fecal, a través de los ácidos biliares.

Cuando hablamos de potencia, encontramos a aquellas que consiguen descensos significativos de LDLc con la dosis inicial refiriendo esto a su definición, dentro de las cuales encontramos

atorvastatina 40/80 mg/día y rosuvastatina 20/40 mg/día.

La pitavastatina 2/4 mg se encuentra dentro de las estatinas de potencia intermedia, que alcanza entre un 41.2 a 50% de reducción de LDLc, y equipara a la atorvastatina 40 mg y a la rosuvastatina 10 mg, respectivamente.

Aunque inicialmente tanto la eficacia en cuanto a reducción de LDLc y seguridad de la molécula fue estudiada en población asiática, se han realizado hasta la actualidad más de 40 ensayos clínicos, que involucraron más de 5000 pacientes, promediando en ello, una modificación por demás favorable del perfil lipídico en relación con la dosis como, por ejemplo:

- 1 mg logró el 34% de reducción de LDLc, 2 mg 42 %, 4 mg 47.6% en la reducción de LDLc, lo cual establece, en más de un 75% de los casos, objetivos terapéuticos deseados.

### ¿QUÉ DIFERENCIAS HAY ENTRE LA PITAVASTATINA Y EL RESTO DE LAS ESTATINAS EN RELACIÓN CON LA INCIDENCIA DE DIABETES Y EL PERFIL GLUCÉMICO?

Si bien nos propusimos como objetivo el descenso de LDLc tanto en prevención primaria como secundaria con el empleo de las estatinas, existen determinadas circunstancias clínico metabólicas a la hora de la elección de este grupo farmacológico.

Estudios *in vitro* han demostrado que, si bien las estatinas producen un efecto directo sobre las

células beta pancreáticas y la recaptación de glucosa por las células del músculo esquelético, este es diferente según el tipo de estatina.

En el año 2008 se publicó en el estudio JUPITER con uso de rosuvastatina vs. placebo, una alta tasa de nuevos casos de diabetes mellitus (DMT), luego de 1.9 años de media de seguimiento, específicamente dicho aumento fue de un 26%.

Un subanálisis posterior mostró que dicho porcentual tenía mayor vínculo con las mujeres, comparado con los hombres, y que en un 46% del estudio, los pacientes padecían síndrome metabólico. Es por ello que, a la hora de elección del fármaco, debemos tener en cuenta estos factores que predispondrían, en principio, a nuevos casos de DMT, en los pacientes de sexo femenino, o bien con 1 o 2 componentes del síndrome metabólico.

En contrapartida, surgieron *a posteriori* estudios que mostraban beneficio o impacto neutro con respecto al perfil glucídico como en el estudio WOSCOPS, que utilizaba pravastatina en pacientes con dislipidemia en prevención primaria, en el cual se detectó una reducción del riesgo de DMT del casi 30%.

Fue entonces que la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en el año 2012, promulgan la asociación de estatinas y su impacto glucémico, lo cual genera aumento de la HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glucosilada), alteración de la GPA (glucemia plasmática en ayunas) y un potencial diabetogénico que origina (*NODM -New-Onset-Diabetes Mellitus*).

En general, se habla de un riesgo aumentado de NODM con uso de estatinas de entre un 10-12%, y dicho riesgo es ligeramente mayor con la terapia con estatinas de alta intensidad vs. de intensidad intermedia o baja.

Sin embargo, debido a los datos limitados que comparan directamente diferentes estatinas entre sí, este “potencial diabetogénico” sigue siendo controvertido

En 2022 se realizó un estudio de cohorte con el fin de evaluar dicho potencial y en función de la comparativa de distintas estatinas, utilizando análisis de regresión de Cox para examinar el

cociente de riesgos instantáneos (HR) de NODM después del macheo por puntaje de propensión (PSM) y un posterior metanálisis con recopilación de datos de las historias clínicas electrónicas de diez hospitales japoneses con un n = 14 605 368 pacientes y cuyo criterio de selección abarcó a pacientes que iniciaron terapia ya sea con pitavastatina, atorvastatina o rosuvastatina durante  $\geq 180$  días sin antecedentes de diabetes o niveles basales de HbA<sub>1c</sub>  $\geq 5.7\%$ .

Los resultados evidenciaron que la pitavastatina mostró un riesgo significativamente menor de NODM en con atorvastatina y rosuvastatina (HR 0.72; IC del 95% 0.59-0.87).

En el subanálisis, la pitavastatina se asoció con un menor riesgo de NODM que atorvastatina o rosuvastatina (HR 0.69; IC 0.54-0.88 y HR 0.74; IC 0.55-0.99, respectivamente), con un riesgo consistentemente bajo de NODM en los pacientes que iniciaron tratamiento con pitavastatina vs. los pacientes de la rama atorvastatina + rosuvastatina de intensidad baja a moderada.

Por último, en el subanálisis sobre un subgrupo de población diabética del estudio LIVES se observó un descenso moderado pero significativo del porcentaje de HbA<sub>1c</sub> en los pacientes diabéticos tratados con pitavastatina.

El tratamiento con pitavastatina no se asoció con alteraciones en la glucemia en ayunas, ni tampoco en la HbA<sub>1c</sub> o en los nuevos casos de diabetes. Además, este efecto neutro/beneficioso de pitavastatina sobre el metabolismo glucídico podría además mantenerse a largo plazo.

Cabe destacar que la evidencia de la pitavastatina frente a NODM hizo que en la ficha técnica de pitavastatina se muestre la siguiente frase: “no hay ningún indicio confirmado de riesgo de diabetes con pitavastatina en los estudios de farmacovigilancia poscomercialización o en los estudios prospectivo”.

En consecuencia, podemos sugerir que la pitavastatina tiene una influencia positiva en el metabolismo de la glucosa, en comparación con otras estatinas.

## ¿CUÁL ES EL IMPACTO EN MIOPATÍAS DE LA PITAVASTATINA EN RELACIÓN CON OTRAS?

Es conocida la relación entre el empleo de las estatinas y una “probable afectación del músculo esquelético”, suele aproximarse al 7% de los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con estatinas.

En el desglose de ello, los síntomas musculares son una de las manifestaciones claves por parte de los pacientes para que los clasifiquemos como “intolerantes a las estatinas”.

Las mialgias y la debilidad muscular son de las expresiones más frecuentes por parte de los pacientes. Al mencionarlo como dolor o ardor en uno o más grupos musculares, estas tienen algunas características en su presentación que ayuda a distinguirlos de otras etiologías.

Existe evidencia que las estatinas disminuyen los niveles plasmáticos de la coenzima Q-10 (CoQ-10), dado por la inhibición de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa de (HMG CoA reductasa).

Esta enzima es clave en la síntesis del mevalonato, compuesto intermediario en la producción del colesterol y que, además, interviene en la síntesis de la CoQ-10, un componente de la cadena mitocondrial.

Lampert *et al.* evaluaron concentración de CoQ-10 en la musculatura esquelética de 18 pacientes que recibían una estatina y que, además, manifestaban sintomatología muscular o aumento de la CPK.

El resultado de ello fue el hallazgo de estructura muscular normal en 14 pacientes, disfunción mitocondrial en 2 y cambios miopáticos en otros 2; *vs.* grupo control. Había, asimismo, una diferencia en la concentración de CoQ-10 en los músculos de estos pacientes en más de 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de lo normal en 3 pacientes y en más de una DE en 7, aunque esa diferencia no fue significativa.

Los autores concluyeron que existe la posibilidad de que la miopatía asociada con las estatinas sea el resultado de una disminución de la concentración de CoQ-10 muscular, sin evidencia histoquímica

o bioquímica y que posiblemente, pero sin prueba definitiva, tales pacientes deben recibir un suplemento de CoQ-10 para aumentar sus niveles.

Al retomar el estudio LIVES, anteriormente mencionado, con 104 semanas de seguimiento con pitavastatina, se confirmó que el porcentaje de afectación muscular no superó el 2% y el incremento de CPK fue del 2.4%.

Es por ello que la pitavastatina podría ser segura a la hora de una menor respuesta de efectos musculares, más allá del efecto nocebo definidos como síntomas negativos percibidos/experimentados por el paciente al anticipar que un tratamiento podría ser perjudicial.

## ¿EN QUÉ ESCENARIO CLÍNICO SE BENEFICIARÍA EL PACIENTE CON EL USO DE PITAVASTATINA?

Dentro de un escenario beneficioso para el empleo con pitavastatina encontramos a:

- Pacientes con alteración en la función renal o bien enfermedad renal crónica: las recomendaciones y las guías recalcan, a la hora del empleo de estatinas en prevención primaria como secundaria, el uso de aquellas estatinas de eliminación hepática como es el caso de pitavastatina.

Esta no requiere ajuste renal de dosis, si bien no se recomienda el empleo de la dosis de 4 mg en pacientes con TFG menor a 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Además, existen datos que sugieren que la pitavastatina podría ser especialmente beneficiosa en esta población. Así, en un subestudio del LIVES en el que se analizaron a cerca de 1000 pacientes con un filtrado glomerular < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en el que se observó un aumento significativo de 5.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en la tasa de filtrado glomerular tras 104 semanas de tratamiento.

En un estudio de combinación funcional con respecto al impacto en el riesgo cardiovascular, la asociación de ezetimibe con pitavastatina produjo una reducción significativa de la proteinuria incremental *vs.* la terapia únicamente con pitavastatina. Estos datos están en consonancia con los resultados del estudio SHARP, en el

que se empleó simvastatina + ezetimibe con un impacto positivo en la reducción de proteinuria en insuficiencia renal.

Por otra parte, la pitavastatina reduce significativamente la forma hepática de la proteína ligadora de ácidos grasos en orina, lo que podría asociarse con un menor daño túbulo-intersticial en pacientes con enfermedad renal.

- Paciente adulto mayor o paciente con polifarmacia: es conocida la relación directa entre la polifarmacia y los probables efectos indeseables farmacológicos conjuntos, fundamentalmente por el compartir pasos enzimáticos, como ser la vía CYP3A4, puesto que numerosas drogas se metabolizan o comparten esta vía, como es el caso de otras estatinas como atorvastatina y simvastatina, sumado a anticoagulantes orales, antibióticos e inmunomoduladores.

En cambio, la pitavastatina no se metaboliza por esta vía, por lo que el riesgo de interacciones es menor, lo que es especialmente interesante en el paciente anciano, que generalmente se encuentra polimedcado. Tampoco se han informado interacciones clínicamente relevantes entre la pitavastatina y los antagonistas de la vitamina K o los antirretrovirales para el tratamiento del VIH.

- Pacientes con VIH: en el ensayo REPRIEVE aleatorizado entre 2015 y 2019, 7769 pacientes en 12 países, con diagnóstico de VIH de entre 40 y 75 años bajo tratamiento antirretroviral (TARV) estable en fase III vs. placebo, con un objetivo primario de disminución de MACE (evento cardiovascular mayor, definido como un combinado de muerte de origen cardiovascular, es decir, infarto agudo de miocardio no fatal, hospitalización por angina inestable, accidente isquémico no fatal, isquemia arterial periférica) o necesidad de revascularización coronaria, carotídea o de una arteria periférica.

Como objetivo secundario se analizaron cada uno de los eventos integrados en el objetivo primario, además de niveles de LDLc, no HDLc y aparición de nuevos casos de diabetes mellitus o bien efectos adversos ya sea hepáticos o musculares.

Comparó la pitavastatina 4 mg frente a placebo en pacientes con diagnóstico de infección por VIH de bajo y moderado riesgo cardiovascular.

Se eligió a la pitavastatina como estatina de elección dado el menor número de interacciones con el tratamiento antirretroviral (TARV) cuyos resultados fueron:

Se calculó una disminución del riesgo del 35%, con un número de personas a tratar para disminuir un evento (NNT) a los 5 años de 106.

Menor incidencia de todos los componentes del *endpoint* combinado, aunque el mayor impacto fue en la incidencia de infarto de miocardio (HR 0.56; [0.34-0.90]) y de revascularización arterial periférica (HR 0 [0-0.66]).

Asimismo, se objetivó descenso de los niveles medios de LDL de 107 a 74 mg/dl en la rama estatínica vs. placebo.

La incidencia de efectos adversos serios no fatales (miopatía, rabdomiólisis o fallo hepático) fue escasa y similar en los dos grupos, con escaso impacto glucémico por lo cual se concluye:

Bajo el tratamiento con pitavastatina en los pacientes con VIH de bajo y moderado RCV, se obtiene una mayor reducción de dicho riesgo en estos pacientes dado por el metabolismo y la funcionalidad de la molécula.

### **¿CUÁLES PODRÍAN SER LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA PITAVASTATINA?**

Diversos estudios han puesto de manifiesto que el tratamiento con estatinas a dosis superiores a las consideradas convencionales y el descenso intensivo del colesterol proporcionan un beneficio significativo sobre el tratamiento estándar en la prevención cardiovascular.

Si tomamos al empleo de las estatinas con el fin de la reducción de los niveles de LDLc hasta el objetivo terapéutico deseado y la estabilización de la placa de ateroma impactando así en la determinación de su volumen, estaríamos abordando en forma global y positiva el proceso aterosclerótico.

Según las evidencias, la estabilización de la placa de ateroma precede a la reducción de los episodios cardiovasculares, es decir que el descenso del LDLc se asocia también con una mayor reducción del volumen de la placa.

En el estudio ACS-JAPAN, tras comparar el efecto de la pitavastatina vs. atorvastatina en la reducción del volumen de la placa de ateroma medido por IVUS (ecografía intravascular coronaria), se mostró que la pitavastatina 4 mg induce regresión de la placa de ateroma en pacientes con síndrome coronario agudo, de forma similar a la atorvastatina 20 mg (-16.9 vs. -18, pitavastatina vs. atorvastatina, ambas con una  $p < 0.001$  respecto al valor basal).

Sumado a ello, los efectos pleiotrópicos de las estatinas son adicionales al descenso de colesterol propiamente dicho.

Al igual que otras estatinas de moderada y alta intensidad ya descritas, la pitavastatina muestra efectos antioxidantes, antiinflamatorios, inmunomoduladores y antitrombóticos, los cuales mejoran la función endotelial y otorgan un mayor beneficio a la funcionalidad de la placa. A su vez, la pitavastatina presenta efectos pleiotrópicos propios, como el impacto en las llamadas “inmuncitoquinas inflamatorias”, entre las que destacamos la disminución de los niveles de resistina, adiponectina que intervienen en la resistencia a la insulina y el desarrollo del aterosclerosis.

Dado ello encontramos en la pitavastatina una alternativa segura y eficaz en relación con las actuales alternativas terapéuticas, ya que presenta menores interacciones farmacológicas y es de especial interés en poblaciones especiales, como pacientes con alteraciones o caída de la función renales, en el adulto mayor, pacientes con polifarmacia dado su menor interacción, pacientes con disglucemias o bien cuyo objetivo es menor impacto glucémico por antecedente de DBT.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Catapano AL, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias Eur Heart J 37:2999-3058, Oct. 2016.

2. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Sociedad Española de Arteriosclerosis.

3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Eficacia y seguridad del tratamiento para reducir el colesterol: metaanálisis prospectivo de datos de 90.056 participantes en 14 ensayos aleatorios de estatinas. Lancet 366:1267-1278, 2005.

4. Srichatrapimuk S, Wongs A, Sungkanuparph S et al. Effects of pitavastatin on atherosclerotic-associated inflammatory biomarkers in people living with VIH with dyslipidemia and receiving ritonavir-boosted atazanavir: a randomized, double-blind, crossover study. AIDS Res Ther. 27;20(1):13. Feb 2023.

5. Eli Lilly and Kowa Pharma debut new statin Livalo in USA. The Pharma Letter 2010.

6. Díaz Rodríguez Á, Serrano Cumplido A, Fierro González D, Rodríguez Arroyo LA et al. Pitavastatina. Una nueva alternativa en el tratamiento de la dislipidemia. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis Volume 24, Issue, Pages 30-39 Ene.-Feb. 2012. DOI: 10.1016/j.arteri.2011.10.005

7. Baker WL, Datta R. Pitavastatin: a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor for the treatment of hyperlipidemia. Adv Ther 28(1):13-27, Ene. 2011.

# Reglamento de publicaciones

---

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

Los manuscritos pueden enviarse, en español, a: 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.