

Revista Argentina de
LÍPIDOS

Volumen 4 - Número 1 | AÑO 2020

Control glucémico y discordancia lipídica en pacientes diabéticos de alto y muy alto riesgo cardiovascular

Dr. Walter Masson, Dra. Melina Huerín, Dr. Martín Lobo, Dr. Gerardo Masson, Dra. Graciela Molinero, Dra. Alicia Curado, Dra. Flavia Oliva, Dra. Ivana Villa

Dislipidemias y alteraciones del perfil lipídico durante el embarazo

Dra. Silvina Cuartas, Dra. Tamara Pilutik

1

Volumen 4
Año 2020

Revista de la Sociedad Argentina de
LÍPIDOS

COMITÉ EDITORIAL

Directores

Cafferata, Alberto
Nogueira, Juan Patricio

Directores adjuntos

Corral, Pablo
Elikir, Gerardo
Masson, Walter

Directores asociados

Aimone, Daniel
Berg, Laura
Brites, Fernando
Esteban, Eduardo
Lorenzatti, Alberto
Lozada, Alfredo
Rey, Ricardo
Rivas, Juan Carlos
Schreier, Laura
Siniawski, Daniel
Spitz, Bernardo
Vilariño[†], Jorge

Editores asociados

Berg, Gabriela
Brites, Fernando
Bañares, Virginia

Editores internacionales

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

Revista Argentina de Lípidos

Vol. 4 N° 1, año 2020

Propietario Editor Responsable

Sociedad Argentina de Lípidos

Directores

Cafferata, Alberto
Nogueira, Juan Patricio

Domicilio legal

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

ISSN

2545-837X

Edición: Mayo 2020

Ciudad de Córdoba

Editada por

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Arias 2624 (C1429DXT)

Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Tel.: 54 11 4702 1011

www.siic.salud.com

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial en cualquier forma o por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica.

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

Índice

COMENTARIO DEL EDITOR	1	Dr. Juan Patricio Nogueira
ARTÍCULO ORIGINAL	3	Control glucémico y discordancia lipídica en pacientes diabéticos de alto y muy alto riesgo cardiovascular <i>Dr. Walter Masson, Dra. Melina Huerín, Dr. Martín Lobo, Dr. Gerardo Masson, Dra. Graciela Molinero, Dra. Alicia Curado, Dra. Flavia Oliva, Dra. Ivana Villa</i>
REVISIÓN	10	Dislipidemias y alteraciones del perfil lipídico durante el embarazo <i>Dra. Silvina Cuartas, Dra. Tamara Pilutik</i>

Estimados Lectores

En esta, nuestra primera edición del cuarto volumen de la *Revista Argentina de Lípidos*, contamos con un artículo original y una revisión.

Podemos destacar, como artículo original, el análisis de la discordancia lipídica en pacientes con diabetes tipo 2, teniendo en cuenta que este trabajo multicéntrico analizó como parámetro lipídico la concordancia entre los valores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no-HDLc); recordemos que este representa a las lipoproteínas dependientes de apolipoproteína (apo) B (lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL], lipoproteínas de densidad intermedia y LDL). Principalmente, las VLDL aumentan en ayunas en los pacientes con diabetes tipo 2, representando parte de lo que se denomina riesgo cardiovascular residual, que frecuentemente está alterado en este grupo. La discordancia lipídica se definió en pacientes que no alcanzaban valores por encima de 30 mg/dl en los objetivos de LDL.

Los autores han mostrado que los pacientes con diabetes tipo 2 con mal control glucémico tienen discordancia lipídica de manera directamente proporcional, a mayor hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), mayor discordancia lipídica.

En la primera revisión sistemática sobre dislipidemias y alteraciones del perfil lipídico durante el embarazo se han actualizado las publicaciones de la bibliografía desde 2005 a la actualidad, que mostró un aumento entre 25% y 50% del colesterol total, 72% del colesterol asociado con LDL (LDLc) y entre 50% y 200% de los triglicéridos; de esta forma, en las mujeres que previamente al embarazo presentaban dislipidemia mixta o hipercolesterolemia, durante la gestación aumenta el riesgo cardiovascular; así, la normalización de los parámetros lipídicos es una indicación previa al embarazo.

Nuestra XVII Jornada Científica, prevista para el 1 de octubre del corriente año, contará con la presencia del Prof. Erick Bruckert de París, Francia, aunque su realización estará condicionada por la pandemia de público conocimiento por COVID-19.

Esperamos que encuentren una buena lectura en esta primera edición del cuarto volumen de la RAL.

Dr. Juan Patricio Nogueira
Director

Control glucémico y discordancia lipídica en pacientes diabéticos de alto y muy alto riesgo cardiovascular

Glycemic control and lipid discordance in diabetic patients with high and very high cardiovascular risk

Dr. Walter Masson¹, Dra. Melina Huerín¹, Dr. Martín Lobo¹, Dr. Gerardo Masson¹, Dra. Graciela Molinero¹, Dra. Alicia Curado¹, Dra. Flavia Oliva¹, Dra. Ivana Villa¹

¹ Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular, Sociedad Argentina de Cardiología, Azcuénaga 980, C1115AAD, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción: Los pacientes diabéticos presentan frecuentemente dislipidemia aterogénica. Los objetivos de nuestro trabajo fueron: 1) determinar la prevalencia de discordancia lipídica en una población con diabetes tipo 2; 2) investigar la asociación entre el control glucémico y la presencia de discordancia lipídica.

Métodos: Estudio descriptivo transversal, multicéntrico, de muestras consecutivas. Se incluyeron sujetos > 18 años con diagnóstico de diabetes tipo 2 de alto o muy alto riesgo cardiovascular. Independientemente del nivel de LDLc, se definió "discordancia lipídica" cuando el valor de no-HDLc superaba 30 mg/dl el valor de LDLc. Se realizó un modelo de regresión logística multivariado para determinar la asociación entre la HbA_{1c} y la presencia de discordancia lipídica.

Resultados: Se incluyeron 515 pacientes (64% hombres, media de edad 62.1 ± 12.6 años). En total, el 43.7% mostró discordancia lipídica. Los pacientes con mayores niveles de HbA_{1c} mostraron una mayor prevalencia de discordancia lipídica (tercil superior: 51.5% frente a tercil inferior: 37.1%, p < 0.05). En el análisis multivariado, luego de ajustar por la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el uso de estatinas o fibratos, por cada 1% de incremento en la HbA_{1c}, la posibilidad de presentar discordancia lipídica aumentó en promedio un 23% (OR: 1.23; IC 95%: 1.05-1.43; p < 0.05).

Conclusión: En esta población de pacientes con diabetes tipo 2, la prevalencia de discordancia lipídica fue considerable, y más frecuente cuando peor fue el control glucémico.

PALABRAS CLAVE: diabetes tipo 2; discordancia lipídica; control glucémico; LDLc; no-HDLc; HbA_{1c}.

Abstract

Introduction: Diabetic patients frequently show atherogenic dyslipidemia. The objectives of our work were: 1) to determine the prevalence of lipid discordance in a population of type 2 diabetics; 2) investigate the association between glycemic control and the presence of lipid discordance.

Methods: Cross-sectional, multicenter descriptive study of consecutive samples. Subjects > 18 years with a diagnosis of type 2 diabetes with high or very high cardiovascular risk were included. Regardless of the LDLc level, "lipid discordance" was defined when the non-HDL cholesterol value exceeded 30 mg/dl the LDLc value. A multivariate logistic regression model was performed to determine the association between HbA_{1c} and the presence of lipid discordance.

Results: 515 patients were included (64% men, mean age 62.1 ± 12.6 years). Overall, 43.7% showed lipid discordance. Patients with higher HbA_{1c} levels showed a higher prevalence of lipid discordance (upper tertile: 51.5% vs. lower tertile: 37.1%, p < 0.05). In the multivariate analysis, after adjusting for age, sex, body mass index and the use of statins or fibrates, for every 1% increase in HbA_{1c}, the possibility of presenting lipid discordance increased on average by 23% (OR: 1.23; 95% CI: 1.05-1.43; p < 0.05).

Conclusion: In this population of patients with type 2 diabetes the prevalence of lipid discordance was considerable, being more frequent when glycemic control was poor.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; lipid discordance; glycemic control; LDLc; non-HDL cholesterol; HbA_{1c}.

INTRODUCCIÓN

El perfil lipídico en los pacientes con diabetes suele caracterizarse por un nivel elevado de triglicéridos, valores bajos de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y un mayor número de remanentes de colesterol y de partículas de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) pequeñas y densas.¹ Los niveles elevados de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, frecuentemente observados en pacientes con diabetes, se asocian con mayor riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, incluso en pacientes con niveles controlados de LDLc.^{2,3}

En general, el LDLc se considera el objetivo lipídico terapéutico principal, aunque las recomendaciones reconocen al colesterol no asociado con HDL (no-HDLc) como una meta lipídica relevante.^{4,6} Este marcador lipídico es fácil de obtener y estima con mayor precisión el total de las partículas aterogénicas. Por consenso, la meta de no-HDLc se ubica 30 mg/dl por encima de la meta de LDLc.

Además, el peor control glucémico, estimado mediante los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), se asocia frecuentemente con hipertrigliceridemia, colesterol elevado o HDLc bajo.⁷⁻⁹

Teniendo en cuenta lo anterior, planteamos la posibilidad de que los pacientes diabéticos con peor control glucémico presenten con mayor frecuencia niveles de no-HDLc 30 mg/dl por encima del valor de LDLc (discordancia lipídica).

Los objetivos de nuestro trabajo fueron: en primer lugar, determinar la prevalencia de discordancia lipídica en una población de pacientes adultos con diagnóstico de diabetes tipo 2; en segundo lugar, investigar la asociación entre el control glucémico y la presencia de discordancia lipídica.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio descriptivo transversal, multicéntrico, de muestras consecutivas obtenidas en consultorios de prevención cardiovascular de 5 centros de cardiología de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y del Gran Buenos Aires.

Se incluyeron en forma consecutiva los sujetos mayores de 18 años con diagnóstico de diabetes tipo 2, en los que se evaluaron variables clínicas y de laboratorio (perfil lipídico con 12 horas de ayuno que incluyó colesterol total, HDLc y triglicéridos) según las técnicas estandarizadas. El LDLc se calculó a partir de la fórmula de Friedewald,¹⁰ mientras que el no-HDLc se obtuvo restando al colesterol total el valor de HDLc. La HbA_{1c} se estimó por cromatografía líquida de alto rendimiento.

Para el siguiente análisis, se seleccionaron los pacientes con diabetes tipo 2 estratificados como de alto o muy alto riesgo cardiovascular según las recientes guías europeas sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular elaboradas por la *European Society of Cardiology* (ESC) en colaboración con la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD).¹¹

Independientemente del nivel de LDLc, se definió que el paciente tenía “discordancia lipídica” cuando el valor de no-HDLc superaba 30 mg/dl el valor de LDLc. El control glucémico se determinó mediante el nivel de HbA_{1c}.

El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de *chi* cuadrado. Los datos continuos entre dos grupos se analizaron con la prueba de la *t* o de Mann-Whitney-Wilcoxon según la distribución de las variables. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes, mientras que luego de evaluar la normalidad, las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar o como mediana (rango intercuartílico 25-75) según el caso. Se utilizó la prueba de Pearson para determinar la correlación entre las dos ecuaciones para calcular el LDLc. Se analizó la concordancia entre ambas fórmulas para determinar qué proporción de sujetos alcanzó la meta de LDLc utilizando el índice kappa de Fleiss. Se definió acuerdo leve o reducido, aceptable o discreto, moderado, sustancial o muy bueno si el valor de kappa fue < 0.20 , de entre 0.21 y 0.40, de entre 0.41 y 0.60, de entre 0.61 y 0.80 y de entre 0.81 y 1, respectivamente. Se realizó un modelo multivariado de regresión logística para determinar la asociación entre la HbA_{1c} y la presencia de discordancia lipídica, que se ajustó por las variables que en el análisis univariado mostraran diferencias significativas o por aquellas variables clínicamente

relevantes (edad, sexo, uso de estatinas). Se expresó el resultado como *odds ratio* (OR) con su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Se definió estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$, trabajando con pruebas de dos colas. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 13 (Stata Corp, College Station, TX).

RESULTADOS

Se incluyeron 515 pacientes (229 de alto riesgo y 286 de muy alto riesgo cardiovascular). El 64% eran hombres y la media de edad fue de 62.1 ± 12.6 años. La duración de la enfermedad (mediana [rango intercuartílico]) fue de 5.5 (3.0-12.0) años. Los niveles promedio de LDLc, no-HDLc y HbA_{1c} fueron 95.4 ± 38.3 mg/dl, 127.6 ± 41.4 mg/dl y 7.1 ± 1.3 mg/dl, respectivamente. Las características de la población pueden observarse en la Tabla 1.

En general, el 43.7% tuvo discordancia lipídica, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos (hombres: 44.4% y mujeres: 42.4%, $p = 0.66$) ni en los grupos tratados con estatinas o sin ellas (46.0% frente a 39.6%, $p = 0.11$).

Al analizar las variables clínicas y de laboratorio no metabólicas (lipídicas o glucémicas) entre los grupos con discordancia lipídica o sin ella, las únicas que mostraron diferencias significativas fueron el índice de masa corporal (normopeso: 27.6%; sobrepeso: 40.2%; obesidad: 48.7%; $p = 0.01$) y el uso de fibratos (3.5% frente a 20.0%, $p < 0.05$). Las características no metabólicas de la población acorde con la presencia o no de discordancia lipídica pueden observarse en la Tabla 2.

El grupo con diabetes y discordancia lipídica mostró un nivel más elevado de HbA_{1c} en comparación con el grupo sin discordancia ($7.3\% \pm 1.4\%$ frente a $6.9\% \pm 1.1\%$, $p < 0.001$).

La proporción de sujetos con discordancia lipídica según el control glucémico (analizados por terciles de HbA_{1c}, $p < 0.05$) se muestra en la Figura 1.

En el análisis multivariado, luego de ajustar por la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el uso de estatinas o fibratos, por cada 1% de incremento en la HbA_{1c}, la posibilidad de presentar discordancia

Tabla 1. Características de la población (n = 515).

Variables continuas [#]	
Edad, años	62.7 (12.2)
Tiempo de diabetes, años	5.5 (3.0-12.0)
Presión arterial sistólica, mm Hg	128.9 (14.8)
Presión arterial diastólica, mm Hg	77.8 (10.4)
Índice de masa corporal, kg/m ²	31.1 (5.8)
Creatinina, mg/dl	1.0 (0.4)
Glucemia, mg/dl	140.2 (71.8)
HbA _{1c} , %	7.1 (1.3)
Colesterol total, mg/dl	171.4 (43.0)
HDLc, mg/dl	43.8 (12.4)
LDLc, mg/dl	95.4 (38.3)
no-HDLc, mg/dl	127.6 (41.4)
Triglicéridos, mg/dl	139.0 (100.0-189.0)
Variables categóricas, %	
Sexo masculino	64.3
Hipertensión arterial	72.0
Tabaquismo activo	10.3
Antecedentes heredofamiliares de enfermedad cardiovascular precoz	11.3
Prevención secundaria	38.3
Daño de órgano blanco*	40.4
Muy alto riesgo cardiovascular	55.5
Uso de insulina	24.3
Uso de estatinas	63.7
Uso de estatinas de alta potencia	25.8
Uso de ezetimibe	9.7
Uso de fibratos	10.7
Uso de metformina	79.4
Uso de inhibidores SGLT-2	8.5
Uso de agonistas GLP-1	7.4

Media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico 25-75) según la distribución de las variables.

* Microalbuminuria, retinopatía o neuropatía.

HbA_{1c}, hemoglobina glucosilada; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; no-HDLc, colesterol no asociado con HDL; SGLT-2, cotransportador sodio-glucosa tipo 2; GLP-1, péptido 1 similar al glucagón.

lipídica aumentó en promedio un 23% (OR: 1.23; IC 95%: 1.05-1.43; $p < 0.05$).

En el análisis general, la correlación entre el no-HDLc y el LDLc fue muy buena ($r = 0.823$) (Figura 2). Dicha correlación fue más alta en el

Tabla 2. Características de la población acorde con la presencia de discordancia lipídica.

	Sin discordancia (n = 290)	Con discordancia (n= 225)	p
VARIABLES CONTINUAS*			
Edad, años	63.4 (13.6)	61.7 (10.1)	0.11
Tiempo de diabetes, años	5.9 (3.0-12.0)	5.8 (3.0-12.0)	0.92
Creatinina, mg/dl	0.98 (0.48)	1.02 (0.37)	0.24
Presión arterial sistólica, mm Hg	128.9 (14.8)	128.7 (13.5)	0.83
Presión arterial diastólica, mm Hg	77.8 (10.4)	78.3 (10.2)	0.60
Índice de masa corporal, kg/m ²	31.1 (5.8)	32.1 (5.2)	0.03
VARIABLES CATEGÓRICAS, %			
Sexo masculino	63.5	65.3	0.65
Tabaquismo activo	9.3	11.6	0.66
Hipertensión arterial	72.1	72.0	0.98
Antecedentes heredofamiliares de enfermedad vascular precoz	11.4	11.1	0.92
Prevención secundaria	38.6	37.8	0.85
Daño de órgano blanco*	36.7	44.5	0.19
Muy alto riesgo cardiovascular	44.8	42.1	0.84
Uso de estatinas	61.0	67.1	0.15
Uso de estatinas alta potencia	25.3	25.8	0.82
Uso de ezetimibe	9.3	10.2	0.73
Uso de fibratos	3.5	20.0	< 0.05
Uso de insulina	23.8	25.0	0.75
Uso de metformina	76.9	82.7	0.11
Uso de inhibidores de SGLT-2	6.9	10.7	0.13
Uso de agonistas de GLP-1	6.8	8.0	0.64

Media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico 25-75) según la distribución de las variables.

* Microalbuminuria, retinopatía o neuropatía.

SGLT-2, cotransportador sodio-glucosa tipo 2; GLP-1, péptido 1 similar al glucagón.

grupo con mejor control glucémico (tercil inferior de HbA_{1c}) en comparación con los pacientes diabéticos con peor perfil glucémico (tercil superior de HbA_{1c}) (Figura 3).

Figura 1. Prevalencia de discordancia lipídica según el control glucémico (terciles de hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}]).

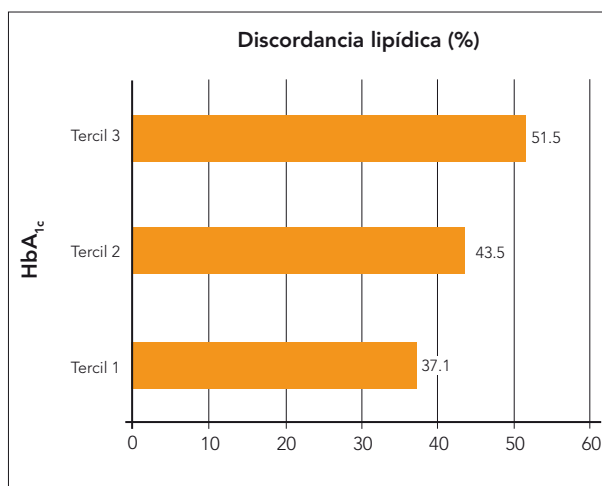
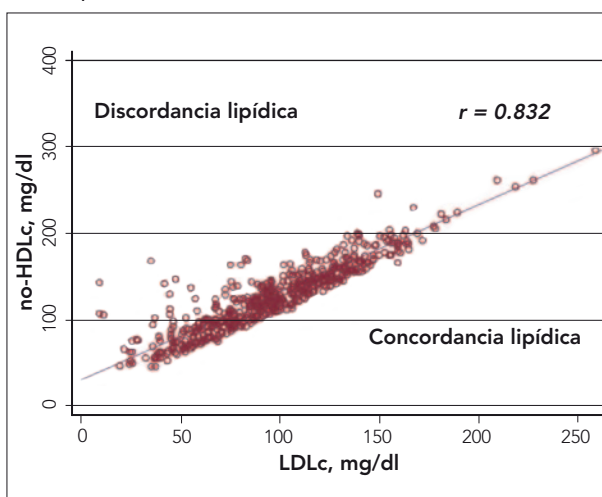


Figura 2. Correlación entre el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y el colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no-HDLc) en toda la población.

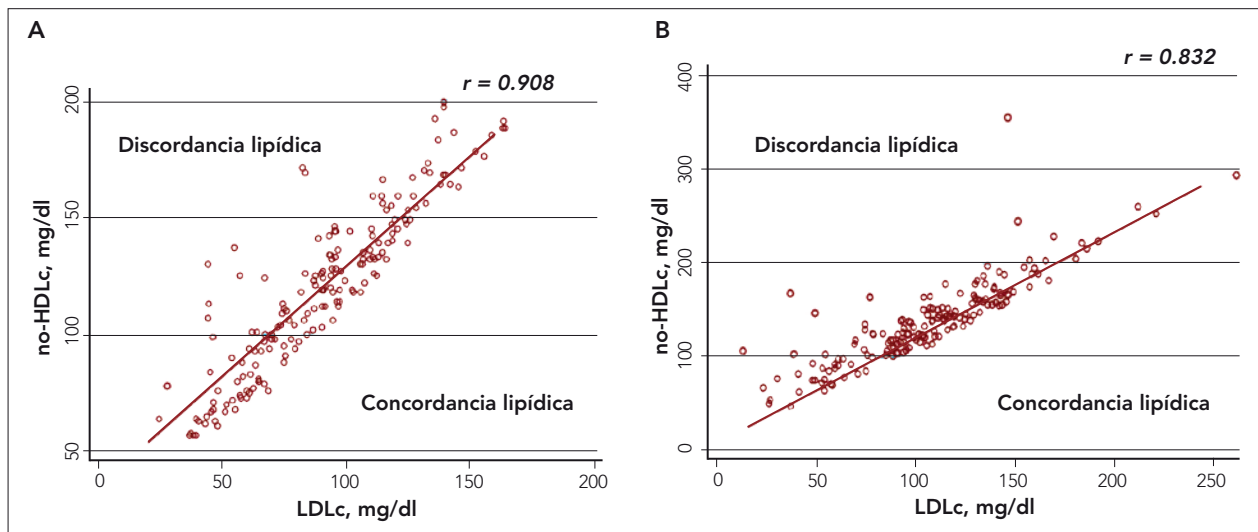


DISCUSIÓN

El hallazgo principal de nuestro estudio fue que la prevalencia de discordancia lipídica en pacientes con diabetes tipo 2 fue considerable, y más frecuente cuando peor fue el control glucémico.

Los pacientes con diabetes tipo 2 suelen tener obesidad de predominio central y un perfil lipídico altamente aterogénico.¹² La liberación por parte del tejido adiposo de adipocinas proinflamatorias favorece la resistencia a la insulina. En este contexto, se produce un aumento de la liberación de ácidos

Figura 3. Correlación entre el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y el colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no-HDLc) según el control glucémico.



A. Tercil inferior de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}); B. Tercil superior de HbA_{1c}.

grasos libres desde los adipocitos, que inducen la síntesis hepática de triglicéridos y estimulan la producción de apolipoproteína B. De este modo, la resistencia a la insulina promueve una sobreproducción de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en triglicéridos.¹³ Asimismo, la mayor actividad de la lipoproteinlipasa endotelial y de la lipasa hepática sobre las partículas ricas en triglicéridos inducen el aumento en los remanentes de VLDL y de partículas LDL pequeñas y densas.

La medición de muchas de estas partículas aterogénicas es compleja en la práctica clínica habitual, ya sea por inaccesibilidad, costos elevados o falta de estandarización de los métodos utilizados. Sin embargo, el cálculo del no-HDLc es fácil de obtener, no implica un costo adicional y esencialmente representa la suma del colesterol de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, es decir, las lipoproteínas aterogénicas.¹⁴

El análisis de discordancia es una técnica analítica en la que las variables biológicamente vinculadas son analizadas por grupos de concordancia o discordancia entre sus distribuciones relativas.¹⁵ En nuestra investigación, hemos definido “discordancia lipídica” arbitrariamente, pero de una manera práctica y original. Para cada paciente, clasificamos el patrón lipídico como discordante si el nivel de

no-HDLc excedía 30 mg/dl el valor de LDLc. Dicho de otra forma, para cualquier valor de LDLc, si el no-HDLc superaba los 30 mg/dl de diferencia, se consideraba discordante. Por lo tanto, el valor clínico de este análisis está más estrechamente relacionado con el número de partículas aterogénicas que con la masa total de colesterol.

Nuestro grupo de trabajo demostró previamente en un grupo de pacientes en prevención primaria y en un subgrupo de sujetos con obesidad, la asociación entre la discordancia lipídica y la presencia de ateromatosis carotídea.^{16,17} En esta oportunidad, exploramos específicamente a un grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 y analizamos la relación entre el control glucémico y la presencia de discordancia lipídica.

Los estudios previos que evaluaron el cumplimiento de las metas de LDLc y no-HDLc han mostrado cierta discordancia en pacientes con diabetes.^{18,19} Sin embargo, dichos estudios no evaluaron la “discordancia lipídica” para cualquier valor de LDLc, sino que simplemente analizaron las metas recomendadas por las guías en ese momento histórico. Asimismo, tampoco las investigaciones previamente mencionadas evaluaron si la discordancia lipídica variaba acorde con el mayor o menor control glucémico. En nuestro trabajo demostramos que independientemente del valor de

LDLc, un 43.7% de la población tenía discordancia lipídica, y dicha proporción aumentó cuando el control glucémico empeoró.

La recurrencia de eventos cardiovasculares a pesar de alcanzar el objetivo recomendado de LDLc se denomina riesgo residual, fenómeno frecuente en pacientes con diabetes.^{20,21} Múltiples mecanismos explican el riesgo residual lipídico, aunque el factor principal es la diferencia entre el valor estimado de LDLc y la cantidad real de partículas aterogénicas circulantes.^{22,23}

La novedosa forma de individualizar a los sujetos con diabetes que presentan un perfil lipídico aterogénico utilizada en nuestro trabajo demuestra que gran proporción de sujetos con diabetes presentan un perfil lipídico desfavorable, más aún cuando el control de su diabetes no es adecuado.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, dado su diseño, no puede excluirse la posibilidad de sesgos. La población con diabetes que concurre a los consultorios de prevención cardiovascular no necesariamente representa a la población general. En segundo lugar, en nuestro trabajo utilizamos la fórmula de Friedewald para calcular el LDLc. Este cálculo no debe utilizarse cuando el nivel de triglicéridos es igual o supera los 400 mg/dl. Sin embargo, en nuestra población, solo el 3.1% de los sujetos con diabetes tuvo un valor de triglicéridos superior a dicho umbral. En tercer lugar, se seleccionaron sujetos con riesgo cardiovascular alto o muy alto.

El motivo de excluir a los pacientes con riesgo moderado es que en nuestra población solo se encontraron 13 casos con estas características, lo que dificultó la interpretación de los resultados en esta subpoblación. Finalmente, no se analizó la discordancia lipídica contemplando los niveles de apolipoproteína B por contar con su determinación en muy pocos casos.

CONCLUSIÓN

En esta población de pacientes con diabetes tipo 2, la prevalencia de discordancia lipídica (no-HDLc > LDLc + 30 mg/dl) fue considerable, y más frecuente cuando peor fue el control glucémico estimado por

el nivel de HbA_{1c}. Identificar y actuar precozmente en estos pacientes podría reducir de manera considerable el riesgo cardiovascular residual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bosomworth NJ. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia: a metabolic consequence of obesity and diabetes. *Can Fam Physician* 59:1169-1180, 2013.
2. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res* 118:547-563, 2016.
3. Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 12:171-183, 2016.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J pii:ehz455*, Aug 31 2019.
5. Brea A, Hernández-Mijares A, Millán J, Ascaso JF, Blasco M, Díaz A, et al. Non-HDL cholesterol as a therapeutic goal. *Clin Investig Arterioscler pii:S0214-9168(19)30124-X*, Dec 2 2019.
6. Pedro-Botet J, Mantilla-Morató T, Díaz-Rodríguez Á, Brea-Hernando Á, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. The role of atherogenic dyslipidaemia in clinical practice guidelines. *Clin Investig Arterioscler* 28:65-70, 2016.
7. Selim S. Frequency and pattern of chronic complications of diabetes and their association with glycemic control. *Diabetes Metab Syndr* 11(Suppl 1):S311-S314, Nov 2017.
8. Shahwan MJ, Jairoun AA, Farajallah A, Shanabli S. Prevalence of dyslipidemia and factors affecting lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 13:2387-2392, 2019.
9. Artha IMJR, Bhargah A, Dharmawan NK, Pande UW, Triyana KA, Mahariski PA, et al. High level of individual lipid profile and lipid ratio as a predictive marker of poor glycemic control in type-2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* 15:149-157, 2019.

10. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18:499-502, 1972.
11. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* pii:ehz486, Aug 31 2019.
12. Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 25:771-782, 2018.
13. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1225-1236, 2008.
14. Su X, Kong Y, Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol. *Lipids Health Dis* 18(1):134, 2019.
15. Sniderman AD, Lamarche B, Contois JH, de Graaf J. Discordance analysis and the Gordian Knot of LDL and non-HDL cholesterol versus apoB. *Curr Opin Lipidol* 25:461-467, 2014.
16. Masson W, Lobo M, Molinero G, Siniawski D. Discordant lipid pattern and carotid atherosclerotic plaque. Importance of remnant cholesterol. *Arq Bras Cardiol* 108:526-532, 2017.
17. Masson W, Siniawski D, Lobo M, Molinero G. Lipid discordance and carotid plaque in obese patients in primary prevention. *Endocrinol Diabetes Nutr* 65:39-44, 2018.
18. Modi KD, Chandwani R, Ahmed I, Kumar KV. Discordance between lipid markers used for predicting cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 10(1 Suppl 1):S99-S102, 2016.
19. Idris I, Al-Ubaidi F. Discordance between non-HDL cholesterol and LDL cholesterol levels in patients with diabetes without previous cardiovascular events. *Diabetes Metab* 36:299-304, 2010.
20. Davidson MH. Reducing residual risk for patients on statin therapy: the potential role of combination therapy. *Am J Cardiol* 96(7):3K-13K, 2005.
21. Cromwell WC, Otvos JD. Heterogeneity of low-density lipoprotein particle number in patients with type 2 diabetes mellitus and low-density lipoprotein cholesterol < 100 mg/dl. *Am J Cardiol* 98:1599-1602, 2006.
22. Athyros VG, Doumas M, Imprialos KP, Stavropoulos K, Georgiou E, Katsimardou A, et al. Diabetes and lipid metabolism. *Hormones (Athens)* 17:61-67, 2018.
23. Suzuki K, Oikawa T, Nochioka K, Miura M, Kasahara S, Sato M, et al. Elevated serum non-HDL (high-density lipoprotein) cholesterol and triglyceride levels as residual risks for myocardial infarction recurrence under statin treatment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 39:934-944, 2019.

Dislipidemias y alteraciones del perfil lipídico durante el embarazo

Dyslipidemias and lipid profile changes during pregnancy

Dra. Silvina Cuartas¹, Dra. Tamara Pilutik²

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

² Médica pediatra. Detección primaria. Grupo Dislipidemias, Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Introducción: Durante la gestación se producen modificaciones adaptativas debido al crecimiento embrionario-fetal. Los cambios hormonales generan alteraciones en el perfil lipídico. El colesterol, los triglicéridos y otras lipoproteínas aumentan progresivamente y alcanzan el máximo en el tercer trimestre.

Objetivo: Analizar los cambios en el perfil lipídico durante el embarazo y describir los factores que permiten realizar una intervención precoz para disminuir la morbilidad materno-infantil.

Metodología: Revisión sistemática de la bibliografía internacional de los últimos 15 años (2005-2020) utilizando las siguientes palabras clave: embarazo, hipercolesterolemia, metabolismo, hipertrigliceridemia y dislipidemia gestacional.

Desarrollo: Al final de la gestación, el colesterol aumenta moderadamente, los triglicéridos se triplican y la sensibilidad a la insulina disminuye. Históricamente, la dislipidemia en el embarazo se consideraba fisiológica, pero se ha informado la presencia de estrías grasas en fetos de madres hipercolesterolemias. Si bien los niveles lipídicos han sido ampliamente estudiados, aún no existen curvas estandarizadas para embarazadas, aunque las concentraciones de colesterol informadas en Latinoamérica tienden a ser similares. Las investigaciones evaluadas señalan una elevación del colesterol entre 25% y 50%, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) de 72% y triglicéridos, entre 50% y 200%. De todo lo analizado se puede deducir que durante la gestación normal se incrementa el riesgo aterogénico; por lo tanto, la valoración del perfil lipídico debe tenerse en cuenta para prevenir complicaciones, focalizando en los niveles de LDLc.

Conclusiones: Detectar tempranamente la dislipidemia durante el embarazo contribuye a controlar un aspecto del metabolismo materno, permite prevenir o diagnosticar posibles complicaciones y contribuye a mejorar la morbimortalidad materno-infantil.

PALABRAS CLAVE: dislipidemia, embarazo, metabolismo, hiperlipidemia gestacional

Abstract

Introduction: During pregnancy adaptive modifications of embryonic-fetal growth take place. Hormonal changes cause alterations in the lipid profile. Cholesterol, triglycerides and other lipoproteins increase progressively and reach their maximum in the third trimester.

Objective: The aim of this work is to analyze the changes in the lipid profile during pregnancy and describe the factors that allow early intervention to reduce maternal and child morbidity.

Methodology: Systematic review of international literature during the last 15 years (2005-2020) searching the following keywords: pregnancy, hypercholesterolemia, metabolism, hypertriglyceridemia, and gestational dyslipidemia.

Development: At the end of gestation cholesterol increases moderately, triglycerides drastically and insulin sensitivity decreases. Dyslipidemia in pregnancy was historically considered as a physiological factor, but the presence of fatty striae has been reported in fetuses of hypercholesterolemic mothers. Although lipid levels have been widely studied, there are still no standardized curves for pregnant women and reported cholesterol concentrations in Latin America tend to be similar. The research about many reports, shows an increase of cholesterol between 25-50%, LDLc about 72% and triglycerides between 50% and 200%. From the analysis of our results, it can be deduced that during normal gestation the atherogenic risk increases, therefore, the assessment of the lipid profile must be considered to prevent complications, focusing on LDLc levels.

Conclusions: Early detection of dyslipidemia during pregnancy contributes to control an important aspect of maternal metabolism, allows us to prevent or diagnose possible complications, and contributes to improve maternal and infant morbidity and mortality.

KEYWORDS: dyslipidemia, pregnancy, metabolism, gestational hyperlipidemia

INTRODUCCIÓN

Durante la gestación se producen diferentes modificaciones adaptativas en la mujer, con la finalidad de promover un ambiente ideal para el crecimiento embrionario-fetal. Los cambios hormonales generan alteraciones en el perfil lipídico durante el embarazo y después del parto.¹ Las concentraciones de colesterol y triglicéridos aumentan significativamente durante el segundo trimestre y alcanzan la máxima expresión en el tercer trimestre.² El estado nutricional de la madre influye en el crecimiento fetal y el peso del recién nacido y se generan demandas adicionales de nutrientes específicos.³

Al inicio del embarazo, el metabolismo lipídico se encuentra en una fase anabólica, caracterizada por el aumento de la absorción lipídica a nivel intestinal y de la producción hepática de triglicéridos con incremento de los adipocitos maternos encargados del almacenamiento.^{4,5} Posteriormente, para favorecer el crecimiento fetal, aumenta la liberación de los ácidos grasos desde los adipocitos, por acción de la lipasa sensible a hormonas placentarias (fase catabólica).^{3,6}

Este período se denomina hipertrigliceridemia fisiológica del tercer trimestre⁷ o “dislipidemia

gestacional”.⁵ Además, se produce cierto grado de resistencia a la insulina que genera el incremento de triglicéridos, colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) o colesterol asociado con VLDL (VLDLc) (Tabla 1).¹

OBJETIVO

El objetivo de esta revisión bibliográfica fue analizar los cambios que se producen en el perfil lipídico durante el embarazo y describir los factores que permiten realizar una intervención precoz para disminuir la morbilidad materno-infantil.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía internacional de los últimos 15 años (desde enero de 2005 hasta enero de 2020) en las bases de datos *Science Direct*, Medline, PubMed Central, SciELO, BVS España, Index Medicus Latino-Americano y Español, Sociedad Iberoamericana de Información Científica, Ediciones DOYMA y Elsevier, en español y en inglés, utilizando las siguientes palabras clave: embarazo, hipercolesterolemia, metabolismo, hipertrigliceridemia y dislipidemia gestacional. También se realizó una búsqueda en Google Académico con los mismos términos. Se encontraron 54 artículos científicos, de los cuales se seleccionaron 49 documentos que contenían información vinculada con el objetivo de esta revisión.

Se identificaron los aspectos más relevantes y controvertidos, que fueron agrupados en cuatro tópicos: primero, dislipidemia gestacional; segundo, valores de referencia; tercero, tratamiento hipolipemiente; cuarto, importancia de valorar el perfil lipídico en el embarazo.

DESARROLLO

Dislipidemia gestacional

El colesterol es imprescindible para el desarrollo embrionario, pasa desde la circulación materna a través de la placenta, y, posteriormente, el feto es capaz de sintetizar su propio colesterol.⁶ El metabolismo fetal necesita utilizar lípidos para su crecimiento, la diferenciación de tejidos y el balance

Tabla 1. Resumen del metabolismo lipídico en cada trimestre.

Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
Fase anabólica	Estable	Fase catabólica
Lipogénesis	Aumentan las demandas fetales	Lipólisis⁶
Aumenta la absorción	Embriogénesis	Hipertrigliceridemia del tercer trimestre
Producción hepática de TG4	Organogénesis	Necesaria para la lactancia
Acumulación (↑ en tejido adiposo)	Aumento progresivo de lipoproteínas	Resistencia a la insulina ⁴ ↑ TG (pueden triplicarse) ⁶ ↑ No-HDLc ↑ VLDLc ↑ CT (25% a 50%) ^{4,11,17} ↑ LDLc (puede duplicarse) ⁶

CT, colesterol total; TG, triglicéridos; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; VLDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de muy baja densidad; No-HDLc, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad.

energético, que depende de la estrecha relación “madre-placenta-feto” mediada por hormonas.⁸ Los niveles lipídicos durante el primer y el segundo trimestres son similares a los de las mujeres no gestantes, pero progresivamente se produce un estado de resistencia a la insulina que se refleja en el lipidograma materno, con incremento de los niveles de triglicéridos, colesterol y colesterol asociado con LDLc.⁹

Los estrógenos aumentan los niveles de triglicéridos estimulando la producción de VLDLc e inhibiendo la lipoproteinlipasa hepática y periférica. La progesterona incrementa la resistencia a la insulina y estimula la síntesis de colesterol hepático.⁹ Los niveles de triglicéridos y VLDLc se elevan en el tercer trimestre en comparación con el segundo.¹⁰

El colesterol y los ácidos grasos son importantes desde el momento de la implantación, necesarios para la organogénesis, el desarrollo embrionario fetal y como precursores de la síntesis hormonal. En el trofoblasto se han identificado receptores de LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y ligandos de apolipoproteína (Apo) B y ApoE.^{9,11}

Históricamente, la dislipidemia en el embarazo sera considerada fisiológica, pero en 1997, Napoli y col.¹² observaron una relación entre las alteraciones graves del perfil lipídico materno y la presencia de estrías grasas en aortas fetales. Realizaron una evaluación sistemática de estas en abortos espontáneos y en recién nacidos prematuros que murieron dentro de las 12 h. Como resultado de esas observaciones concluyeron que las lesiones encontradas fueron significativamente más grandes en embarazadas hipercolesterolémicas con respecto a aquellas que presentaron un perfil lipídico normal. Además, observaron una fuerte correlación inversa entre los niveles de colesterol fetal y la edad gestacional. En los fetos menores de 6 meses, los niveles de colesterol se correlacionaron con los valores maternos, no así en los mayores de esa edad.

Posteriormente, en 2015, Wild y col. informaron la presencia de aterosclerosis aórtica en autopsias de fetos y recién nacidos de embarazadas hipercolesterolémicas.⁹ Concluyeron que la elevación del colesterol materno modifica los

genes que regulan el metabolismo de los ácidos grasos (*upregulation*) y aumentan la susceptibilidad aterosclerótica en la infancia y la edad adulta, o en ambas, como consecuencia de la metilación del ADN y la modificación de la cromatina.⁹

En un tiempo variable después del parto (aproximadamente, en la cuarta semana), cuando disminuye la demanda de precursores para los procesos anabólicos, las alteraciones lipídicas se restablecen. El descenso de lipoproteínas se acelera con la lactancia materna y es más lento en las mujeres que presentaban triglicéridos elevados antes del embarazo.⁶

Entre los diversos cambios de la gestación, además del aumento de los lípidos circulantes, se genera un desequilibrio oxidante-antioxidante con incremento de la peroxidación lipídica que conduce a modificaciones en las lipoproteínas aterogénicas.¹¹ Además, al final del embarazo, la resistencia a la insulina condiciona mecanismos potencialmente aterogénicos, como la disminución de la producción de óxido nítrico endotelial y el aumento de la actividad de los receptores de LDLc en los macrófagos y en el endotelio arterial. También pueden aparecer síntomas propios del síndrome metabólico, como aumento de la presión arterial, dislipidemia aterogénica, disminución del HDLc, hipertrigliceridemia posprandial, intolerancia a la glucosa con presencia de LDL pequeñas y densas.¹³

Los triglicéridos maternos no atraviesan la barrera placentaria y se incrementan por influencia de los estrógenos, progestágenos y lactógeno placentario.¹⁴ La placenta dispone de enzimas (como la lipoproteinlipasa) que le permiten obtener los ácidos grasos libres, para formar los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (de la familia omega-3) a partir del VLDLc y los triglicéridos,¹⁵ que son esenciales para la formación de membranas, especialmente en retina y sistema nervioso central.⁷

La hiperlipidemia que se produce durante la gestación tiene un patrón aterogénico, que puede significar un factor de riesgo para la aparición de aterosclerosis futura.¹¹ Los factores genéticos, epigenéticos y nutricionales condicionan la transferencia placentaria, la concentración y la actividad de las enzimas.¹⁶ Sin embargo, la

hipertrigliceridemia fisiológica del tercer trimestre tiene un riesgo aterogénico menor porque se acompaña de un incremento del HDLc.² Además, contribuye a la preparación de la madre para la lactancia, se acompaña del aumento de la actividad de la lipoproteinlipasa de la glándula mamaria para favorecer la captación de ácidos grasos libres y contribuir, luego del alumbramiento, al descenso progresivo de los triglicéridos maternos.⁷

Durante el embarazo, las distintas lipoproteínas (LDL, VLDL y lipoproteínas de densidad intermedia [IDL]) se cargan o enriquecen con triglicéridos.⁵ Esto puede ser evaluado mediante la cuantificación del colesterol no asociado con HDL (no-HDLc), que es una determinación rápida y sin costo adicional y que se obtiene mediante una fórmula simple: colesterol total - HDLc = no-HDLc,¹⁷ y el valor normal debe ser < 144 mg/dl. Este cálculo considera el valor del LDLc e incluye, además, otras fracciones altamente aterogénicas, como las IDL y los remanentes de VLDLc o lipoproteínas residuales.¹⁸ Se correlaciona inversamente con el HDLc y directamente con el nivel de ApoB.¹⁹ Tiene alta especificidad y contribuye a identificar a las pacientes con riesgo cardiovascular futuro²⁰ para realizar una monitorización adecuada en quienes presenten valores elevados.

En esta revisión no se encontraron referencias bibliografías relacionadas con el comportamiento del no-HDLc en pacientes embarazadas, pero debe tenerse en cuenta para el diseño de futuros trabajos prospectivos y de observación.

En resumen y en función de los datos mencionados en el último trimestre de gestación, el colesterol total aumenta moderadamente, el LDLc puede duplicarse y los triglicéridos aumentan drásticamente o se triplican⁶ (hipertrigliceridemia del tercer trimestre). Se eleva el no-HDLc debido a que las distintas lipoproteínas se cargan de triglicéridos. La sensibilidad a la insulina disminuye,⁴ aunque la concentración de HDLc se incrementa en menor medida,⁶ pero se mantiene en el rango de la mujer no embarazada.¹¹

Valores de referencia

En los países hispanoamericanos, las concentraciones séricas de colesterol tienden a ser similares.¹¹ Los

niveles de triglicéridos, colesterol y LDLc aumentan de manera progresiva, pero principalmente durante el tercer trimestre. Si bien los niveles lipídicos han sido ampliamente estudiados, aún no existen curvas estandarizadas para embarazadas. En líneas generales, puede señalarse que los valores promedios no deberían exceder los 250 mg/dl, aunque cuando se registran factores de riesgo podrían alcanzar niveles mayores de 300 mg/dl.⁹

En 2009, Barasan y col.² observaron que durante el período gestacional normal, en general los niveles de triglicéridos y colesterol no exceden los 332 mg/dl y 337 mg/dl, respectivamente, valores que corresponden al percentil 95. Los valores son similares a los informados en nuestro país (Posadas, Misiones). Ywaskewycz Benítez y col. proponen como valores de corte correspondientes al percentil 95 (para el tercer trimestre) los siguientes valores: 321 mg/dl (colesterol total) y 371 mg/dl (triglicéridos). Las investigaciones de Casart Quintero y col., realizadas en Cuba, muestran un incremento del 25% a 50% de los niveles de colesterol,¹¹ similares a los observados por otros autores.^{4,21}

Diareme y col., en Grecia, al igual que Ywaskewycz Benítez y col., en nuestro país, coinciden en informar un aumento promedio del LDLc del 72% y un incremento de triglicéridos muy superior, con un promedio entre 50% y 200%, aproximadamente.^{4,21} Mientras que, en Colombia, Landázuri y col. observaron una elevación aún mayor, del 300%²² (Tabla 2).

Los datos expresados permiten afirmar que durante la gestación normal se incrementa el riesgo aterogénico; por lo tanto, la valoración del perfil lipídico debe tenerse en cuenta para prevenir complicaciones inmediatas y a futuro. Se debe focalizar específicamente en los niveles de LDLc para identificar a las pacientes con mayor riesgo.^{8,11}

Si bien la alteración del metabolismo lipídico durante el embarazo se considera una dislipidemia fisiológica, no se han establecido aún de manera contundente los niveles a partir de los cuales se deben tomar medidas en cada trimestre. La gran variabilidad de datos observados pone en evidencia la necesidad de realizar más investigaciones, que establezcan los rangos lipídicos de normalidad para

Tabla 2. Resumen los valores de colesterol y triglicéridos referidos por distintos autores, como elevaciones máximas esperables, percentil 95 o ambos.

No existen curvas estandarizadas en embarazadas. En Hispanoamérica, las concentraciones encontradas resultaron similares.	Referencias bibliográficas
Los valores promedios no deberían exceder de CT y TG hasta 250 mg/dl CT y TG hasta 300 mg/dl (con factores de riesgo)	Wild y col. 2009 ⁹
TG 332 mg/dl (P: 95) CT 337 mg/dl (P: 95)	Barasan y col. 2009 ²
TG 321 mg/dl (P: 95) CT 371 mg/dl (P: 95)	Ywaskewycz y col. 2010 ⁴
CT 25% a 50% ^{4,11,16} LDLc 72% ^{11,16} TG 50% a 200 ^{11,16} , 300% ¹⁷	Ywaskewycz y col. 2010 ⁴ Casart Quintero y col. 2016 ¹¹ Diareme y col. 2009 ²¹ Landáuri y col. 2006 ²²

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

cada etapa del embarazo y contribuyan a reducir la morbimortalidad materno-infantil¹¹

Surge la necesidad de establecer, en el futuro, valores esperados o “normales” expresados en percentiles, con desviaciones estándares o puntaje Z; sería de utilidad para el seguimiento de casos particulares y para realizar comparaciones nacionales e internacionales.^{4,11} Una vez que se establezcan los valores del percentil 95, las alteraciones del perfil lipídico pueden dividirse en < P 95 o fisiológicas y con niveles > P 95 o alteradas. Para de este último grupo, Barasan y col. proponen considerar dos posibilidades: por un lado, dislipidemia o elevación suprafisiológica y, por el otro, hiperlipidemia extrema (cuando aparecen niveles de triglicéridos > 1000 mg/dl), en ambos casos, limitadas al proceso gestacional.²

Las elevaciones suprafisiológicas incluyen a pacientes que presentan un trastorno lipídico durante el embarazo, posiblemente multifactorial, con elevaciones > percentil 95 y que posteriormente puede persistir o no, pero requieren un seguimiento más estricto luego del parto. En segundo lugar, en la hiperlipidemia extrema limitada al embarazo, se deben considerar tres posibles trastornos: disbetalipoproteinemia, deficiencia parcial de la lipoproteinlipasa y genotipo de ApoE3/3, que son

Tabla 3. Clasificación de los trastornos lipídicos en el embarazo. Adaptado acorde con los datos de Barasan y col., 2009.²

Menor del percentil 95	Mayor del percentil 95 (requieren seguimiento y control multidisciplinario)
Dislipidemia gestacional (fisiológica)	Dislipidemia suprafisiológica Hiperlipidemia extrema
TG < 332 mg/dl (P: 95) CT < 337 mg/dl (P: 95)	Multifactorial TG > 1000 mg/dl
	1) Disbetalipoproteinemia 2) Deficiencia parcial de lipoproteinlipasa 3) Genotipo de ApoE3/3
Control posparto (a partir de las 4 semanas)	Solicitar: Control posparto ApoA, ApoB, lipoproteína (a) (descartar factores asociados con mutaciones de la enzima)

CT, colesterol total; TG, triglicéridos; Apo, apolipoproteína

enfermedades en las que el embarazo actúa como factor desencadenante de un trastorno subyacente e induce hiperlipoproteinemia grave, limitada al período gestacional.^{2,9} En estos casos, se debe hacer un seguimiento más estricto, ampliar la pesquisa de antecedentes y solicitar un lipidograma ampliado que incluya ApoA, ApoB y lipoproteína (a) (Tabla 3). Desde principios de 2020 es posible realizar en nuestro país, un estudio genético en saliva, utilizando un pequeño *kit* que contiene el material adecuado para realizar una especie de cepillado de la mucosa bucal. Mediante este estudio es posible analizar un panel de 5 genes vinculados con la deficiencia de la lipoproteinlipasa y debería solicitarse en todas las embarazadas que hayan registrado valores de triglicéridos iguales o superiores a 800 mg/dl.

Tratamiento hipolipemiante

No farmacológico

La nutrición en el embarazo no es solamente una forma de aportar nutrientes que aseguren el crecimiento fetal, sino una herramienta de control y regulación metabólica.

Los hábitos nutricionales deben ser instaurados antes del embarazo para asegurar una buena alimentación desde las primeras semanas²³ y relevar el control de los factores que determinan el estilo

de vida, como la inactividad física, el alto índice glucémico y de grasa.²⁴

La dieta mediterránea es uno de los patrones dietéticos más aconsejables, ya que permite reducir los niveles lipídicos y el grado de oxidación, y consiste en una ingesta elevada de productos vegetales, rica en fibra y compuestos bioactivos (aceite de oliva, canola, pescado, etc.).²⁵ Entre sus características se destacan el tipo y la cantidad de fibra, el aporte de ácidos grasos omega-3 y la relación omega-6/omega-3, factores que influyen en el perfil lipídico y afectan la sensibilidad a la insulina.^{11,26}

La paciente embarazada necesita un adecuado asesoramiento desde el inicio de la gestación.²⁵ En caso de pacientes con hipertrigliceridemia, se recomienda evitar el consumo de ácidos grasos trans y bebidas endulzadas, incluidas las versiones dietéticas.²⁷ Es necesario reducir la ingesta calórica neta y limitar los alimentos refinados, ricos en carbohidratos, principalmente sacarosa y fructosa.²⁸

Tratamiento farmacológico

Hasta que se obtenga mejor información, las estatinas no deben usarse durante el embarazo y, principalmente, al inicio de este, cuando el efecto teratogénico es mayor. Una revisión sistemática realizada en 2016 sobre un total de 16 estudios evaluados²⁹ concluyó que la información disponible actualmente no sugiere que las estatinas sean teratogénicas, aunque todavía no se puede afirmar de forma concluyente que resulten seguras durante el embarazo.

En 2015 se publicó el primer estudio retrospectivo acerca de la pérdida del embarazo en mujeres que usaron estatinas antes o en el comienzo de este, en comparación con las mujeres que no las recibieron. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. No obstante, es necesaria mayor información para las mujeres que requieren ser tratadas con estatinas y desean un embarazo.³⁰

Además, se conoce poco sobre el uso de hipolipemiantes en las embarazadas con hipercolesterolemia familiar. Se necesitan más estudios para determinar los efectos del colesterol

alto durante el embarazo, sobre el riesgo cardiovascular de la gestante, del recién nacido y sobre cuáles serían los beneficios de mantener las estatinas en pacientes de alto riesgo. No obstante, aun en dislipidemias primarias, la bibliografía recomienda la interrupción del uso de estatinas durante la gestación.^{29,31}

Finalmente, la plasmaféresis está indicada como coadyuvante en el tratamiento de primera línea, pero no está disponible en todos los hospitales. Su ventaja principal es la reducción marcada de los triglicéridos en 2 horas.³

Importancia de valorar el perfil lipídico en el embarazo

Durante la gestación se producen alteraciones complejas en el metabolismo. Las alteraciones lipídicas que aparecen pueden responder a cambios fisiológicos propios del embarazo o ser el inicio de una alerta que anticipa complicaciones. Por lo tanto, es necesaria la monitorización adecuada y la cuantificación periódica del perfil lipídico durante los diferentes trimestres.

Resulta necesario proyectar y realizar estudios de registro prospectivos y de observación, que permitan determinar en cada población los niveles lipídicos “normales” para determinar cuándo un trastorno lipídico deja de ser fisiológico y se convierte en un factor de riesgo asociado con alteraciones del embarazo o con enfermedades cardiovasculares.¹¹

La prevención es de suma importancia para disminuir los riesgos durante el embarazo y, posteriormente, resulta una herramienta adecuada para el control prenatal. Por lo tanto, es necesario promover campañas informativas para generar conciencia y responsabilidad sobre la propia salud, antes y durante la gestación.

CONCLUSIONES

Detectar tempranamente la dislipidemia durante el embarazo contribuye a controlar un aspecto del metabolismo materno, permite prevenir o diagnosticar posibles complicaciones y contribuye a mejorar la morbimortalidad materno-infantil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodas Torres W, Mawyin Juez A, Gómez González J, Rodríguez Barzola C, Serrano Vélez G, Rodríguez Torres D, et al. Diabetes gestacional: fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y nuevas perspectivas. *AVFT* 37(3):218-226, 2018.
2. Basaran A. Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: review of the literature. *Reprod Sci* 16(5):431-437, 2009.
3. Rojas D, Rojas J, Navas C, González D. Correlación entre leptina, perfil lipídico e índice de masa corporal en gestantes normoglicémicas. *Avances en Ciencias de la Salud* 2:38-42, 2013.
4. Ywaskewycz Benítez L, Bonneau G, Castillo M, López D, Pedrozo W. Perfil lipídico por trimestre de gestación en una población de mujeres adultas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 75:227-233, 2010.
5. Barrett H, Nitert M, McIntyre H, Callaway L. Normalizing metabolism in diabetic pregnancy: Is it time to target lipids? *Diabetes Care* 37(5):1484-1493, 2014.
6. Ferriols E, Rueda C, Gamero R, Vidal M, Payá A, Carreras R, et al. Comportamiento de los lípidos durante la gestación y su relación con acontecimientos obstétricos desfavorables. *Clin Investig Arterioscler* 28(5):232-244, 2016.
7. Fritz M, González S, Schilliro L, Moldes S, Del Duca S, De Luján-Calcagno M, et al. Límites de referencia de las concentraciones de lípidos en embarazos no complicados. *Ginecol Obstet Mex* 86(1):1-12, 2018.
8. Olmos P, Escalona M, Illanes S, Caradeux J, Mardones G, Olivari D, et al. Perfil lipídico en mujeres embarazadas sanas de tres regiones de Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol* 79(5):408-419, 2014.
9. Wild R, Weedon E, Wilson D. Dyslipidemia and pregnancy. *Cardiol Clin* 33:209-215, 2015.
10. González D, Vásquez E, Romero E, Rolón J, Troyo R, Hidalgo J. Composición corporal y perfil de lípidos en mujeres en el tercer trimestre del embarazo. *Ginecol Obstet Mex* 82:207-215, 2014.
11. Casart Quintero Y, Garrido Cisneros D, Guevara Flores C, Castillo Andrade R, Salas Salas H, Hernández Guerracol H. Perfil lipídico en embarazadas durante el tercer trimestre según índice de masa corporal y consumo de grasas. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 42:1, 2016.
12. Napoli C, D'Armiento F, Mancini F, Postiglione A, Witztum J, Palumbo G, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low-density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 100(11):2680-2690, 1997.
13. Mayans L. Metabolic syndrome: insulin resistance and prediabetes. *FP Essent* 435:11-16, 2015.
14. Rosales-Aujang E. Hipertrigliceridemia familiar y embarazo. Reporte de dos casos. *Ginecol Obstet Mex* 84(10):668-673, 2016.
15. Magnusson-Olsson A, Hamark B, Ericsson A. Gestational and hormonal regulation of human placental lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 47:2551-2561, 2006.
16. Gil-Sánchez A, Koletzko B, Larqué E. Current understanding of placental fatty acid transport. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 15:265-272, 2012.
17. Elikir G, Araujo M. Dislipidemias en niños y adolescentes. En: Villariño J, Lorenzatti A. *Lipidología: presente y futuro. Del metabolismo y la biología vascular, a la práctica clínica.* Buenos Aires: Ediciones Médicas del Sur; 2013. pp. 192-224.
18. Husain F, Latif S, Uddin M. Studies on serum triacylglycerol and HDL-cholesterol in second and third trimester of pregnancy. *Mymensingh Med J* 18(1):6-11, 2009.
19. Cuneo CA. Mediciones de lípidos y lipoproteínas. Evaluación para el clínico práctico. En: Villariño J, Lorenzatti A. *Lipidología: presente y futuro. Del metabolismo y la biología vascular, a la práctica clínica.* Buenos Aires: Ediciones Médicas del Sur; 2013. pp. 64-78.
20. Cuartas S, Pérez Torre M. Evaluación

- comparativa entre el colesterol No-HDL y el colesterol-LDL en niños y adolescentes. *Rev Cubana Pediatr* 89(1), 2017.
21. Diareme M, Karkalousos P, Theodoropoulos G, Strouzas S, Lazanas N. Lipid profile of healthy women during pregnancy. *JMB* 28(3):1-5, 2009.
22. Landázuri P, Restrepo B, Trejos J, Gallego M, Loango Chamorro, Ocampo R. Perfil lipídico por trimestres de gestación en una población de mujeres colombianas. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 57:256-263, 2006.
23. Sánchez-Muniz F, Gesteiro E, Espárrago Rodilla M, Rodríguez Bernal B, Bastida S. La alimentación de la madre durante el embarazo condiciona el desarrollo pancreático, el estatus hormonal del feto y la concentración de biomarcadores al nacimiento de diabetes mellitus y síndrome metabólico. *Nutr Hosp* 28:250-274, 2013.
24. Grundy S, Stone N, Bailey A, Beam C, Birtcher K, Blumenthal R, et al. Guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 73:285-350, 2019.
25. Sánchez-Muniz F. Dietary fiber and cardiovascular health. *Nutr Hosp* 27:40-54, 2012.
26. Martín de Santa Olalla L, Sánchez-Muniz F, Vaquero M. N3 fatty acids in glucose metabolism and insulin sensitivity. *Nutr Hosp* 24:203-217, 2009.
27. Mayans L. Metabolic syndrome: insulin resistance and prediabetes. *FP Essent* 435:11-16, 2015.
28. Catapano A, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al y col. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 37:2999-3058, 2016.
29. Karalis D, Hill A, Clifton S, Wild R. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *J Clin Lipidol* 10(5):1081-1090, 2016.
30. Bateman B, Hernández-Díaz S, Fischer MA, Seely E, Ecker J, Franklin J, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ* 350:1035, 2015.
31. Brea H. Tratamiento de la dislipemia en grupos especiales: ancianos y embarazadas. *Clin Invest Arterioscl* 23(1):31-39, 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) o su versión en español, DECS disponible en www.decs.bvs.br/E/homepagee.htm.

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

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

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

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

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