

Revista Argentina de
LÍPIDOS

Volumen 3 - Número 2 | AÑO 2019

¿Todos los pacientes con síndrome metabólico deberían recibir estatinas? Análisis según diferentes estrategias

Dr. Walter Masson, Dr. Teo Epstein, Dra. Melina Huerín, Dr. Martín Lobo, Dra. Graciela Molinero, Dra. Adriana Angel, Dr. Gerardo Masson, Dra. Diana Millán, Dr. Salvador De Francesca, Dra. Laura Vitagliano y Dr. Alberto Cafferata

Mecanismos de aterogenicidad del LDL: nuevos enfoques de la captación de LDL en macrófagos

Dr. Diego Lucero

Uso de estatinas en el atleta: ¿Mito o realidad?

Dr. Walter Masson, Dr. Diego Iglesias, Dra. Paula Stuart Presas

2

Volumen 3
Año 2019

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. 3 N° 2, año 2019

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: Junio 2019

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 31 **Dr. Juan Patricio Nogueira**
- ARTÍCULO ORIGINAL 33 **¿Todos los pacientes con síndrome metabólico deberían recibir estatinas? Análisis según diferentes estrategias**
Dr. Walter Masson, Dr. Teo Epstein, Dra. Melina Huerín, Dr. Martín Lobo, Dra. Graciela Molinero, Dra. Adriana Angel, Dr. Gerardo Masson, Dra. Diana Millán, Dr. Salvador De Francesca, Dra. Laura Vitagliano y Dr. Alberto Cafferata
- REVISIÓN 42 **Mecanismos de aterogenicidad del LDL: Nuevos enfoques de la captación de LDL en macrófagos**
Dr. Diego Lucero
- REVISIÓN 49 **Uso de estatinas en el atleta: ¿Mito o realidad?**
Dr. Walter Masson, Dr. Diego Iglesias, Dra. Paula Stuart Presas

Estimados Lectores

En esta segunda edición del tercer volumen de la Revista Argentina de Lípidos presentamos un artículo original y dos revisiones.

El artículo original destaca el análisis de distintas estrategias en la indicación de estatinas en el síndrome metabólico, comparando las guías ACC/AHA 2018 y el Documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). Demuestra que la estrategia basada en las recomendaciones de la SAC indicó más frecuentemente estatinas en comparación con la estrategia basada en las guías ACC/AHA 2018. Este trabajo multicéntrico de 238 pacientes no incluyó sujetos con diabetes ni pacientes con enfermedad cardiovascular.

En la primera revisión sobre los nuevos enfoques en la captación de LDL en macrófagos, encontramos cómo históricamente se ha reconocido a la captación mediante receptores *scavenger*. Nuevos trabajos realizados por Diego Lucero y col. han mostrado el rol de otros actores, como la pinocitosis de lipoproteínas por parte de macrófagos y la intervención de otros receptores, que están cobrando importancia como mecanismos de internalización de LDL nativas.

La segunda revisión está enfocada en un tema de mucha controversia como es el uso de estatinas en atletas: ¿mito o realidad? Una actualización sobre la asociación entre estatinas y miopatía muestra que, en relación con los conocimientos, estamos actualmente en la posición de mito, debido a que no existe evidencia real y sólida que contraindique el tratamiento estatínico en pacientes atletas.

Les recordamos, este año contaremos con dos eventos científicos organizados por la SAL:

- II Jornada Internacional de Lípidos, Corazón y Diabetes, en la Ciudad de Córdoba el día 27 de julio. Destacamos la presencia del Pr. Valero, de Marsella, Francia.
- XVI Congreso Anual de nuestra Sociedad, a llevarse a cabo en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires los días 26 y 27 de julio. Contaremos con la presencia del Pr. Verges Bruno, de Dijon, Francia.

Esperamos encuentren una buena lectura en esta edición de la RAL y aguardamos un reencuentro personal en estos dos eventos de excelente nivel académico.

Dr. Juan Patricio Nogueira
Director

¿Todos los pacientes con síndrome metabólico deberían recibir estatinas? Análisis según diferentes estrategias

Should all patients with metabolic syndrome receive statins? Analysis according to different strategies

Dr. Walter Masson,^{1,2} Dr. Teo Epstein,¹ Dra. Melina Huerín,¹ Dr. Martín Lobo,^{1,2} Dra. Graciela Molinero,¹ Dra. Adriana Angel,¹ Dr. Gerardo Masson,¹ Dra. Diana Millán,¹ Dr. Salvador De Francesca,¹ Dra. Laura Vitagliano¹ y Dr. Alberto Cafferata^{1,2}

¹Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular, Sociedad Argentina de Cardiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. ²Sociedad Argentina de Lípidos, Córdoba, Argentina.

Resumen

Antecedentes: El síndrome metabólico (SM) se asocia con mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, no hay una indicación absoluta de usar el tratamiento con estatinas solo por el hecho de tener SM.

Objetivo: Evaluar dos estrategias de prevención cardiovascular, analizando qué proporción de pacientes con SM serían candidatos a recibir estatinas.

Métodos: Estudio multicéntrico, descriptivo y transversal. Se incluyeron sujetos con SM (definición ATP III), sin diabetes o enfermedad cardiovascular. Se analizaron las recomendaciones para la indicación de estatinas sugeridas por las guías ACC/AHA 2018 y el Documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC).

Resultados: Fueron incluidos un total de 238 pacientes (media de edad 52.5 ± 11.8 años, 61.8% hombres). Con la aplicación de las guías ACC/AHA 2018, el 41.2% de los pacientes tuvo indicación de estatinas. Siguiendo las recomendaciones de la SAC, el 53.4% de los sujetos debía recibir estatinas (diferencia entre ambas estrategias, $p = 0.0078$). La concordancia entre las dos estrategias en seleccionar los pacientes para la terapia con estatinas fue moderada ($\kappa = 0.465$). Independientemente de la estrategia aplicada, se observó una asociación significativa entre la cantidad de criterios de SM y la proporción de sujetos con indicación de estatinas (ACC/AHA 2018, $p = 0.03$; SAC, $p = 0.01$).

Conclusión: No todos los pacientes con SM sin diabetes o antecedentes cardiovasculares evaluados en este estudio tuvieron indicación de recibir estatinas. La estrategia basada en las recomendaciones de la SAC señaló más frecuentemente estatinas, en comparación con la estrategia basada en las guías ACC/AHA 2018.

PALABRAS CLAVE: síndrome metabólico, guías de práctica clínica, estatinas

Abstract

Background: Metabolic syndrome (MS) is associated with an increased cardiovascular risk. However, there is no absolute indication to use statin therapy based only in the presence of MS.

Objective: To evaluate two cardiovascular prevention strategies, analyzing what proportion of patients with MS would be candidates for statin therapy.

Methods: Multicenter, descriptive and transversal study. Subjects with MS (ATP III definition) without diabetes or cardiovascular disease were included in the study. We analyzed the recommendations for the indication of statins suggested by the ACC/AHA 2018 guidelines and the Position Paper of the Argentine Society of Cardiology (ASC).

Results: A total of 238 patients (mean age 52.5 ± 11.8 years, 61.8% men) were included. Applying ACC/AHA 2018 guidelines, 41.2% of patients had statin indication. Following the recommendations of the ASC, 53.4% of the subjects had to receive statins (difference between both strategies $p = 0.0078$). The agreement between the two strategies in selecting patients for statin therapy was moderate ($\kappa = 0.465$). Regardless of the strategy applied, a significant association was observed between the number of MS criteria and the proportion of subjects with statin indication (ACC/AHA 2018, $p = 0.03$, ASC, $p = 0.01$).

Conclusion: Not all patients with MS without diabetes or cardiovascular history evaluated in this study had indication of receiving statins. The strategy based on the recommendations of the ASC indicated more frequently statins compared to the strategy based on the ACC/AHA 2018 guidelines.

KEYWORDS: metabolic syndrome, practice guidelines, statins

Recibido en abril de 2019 – Aceptado en mayo de 2019
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:
Dr. Walter Masson. e-mail: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de trastornos metabólicos que se asocia con mayor riesgo de manifestar enfermedad cardiovascular (CV) y diabetes mellitus. Los componentes principales son: niveles de glucosa y presión arterial elevados, triglicéridos altos, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDLc) disminuido y obesidad abdominal.^{1,2} En las últimas dos décadas, diferentes definiciones de SM fueron propuestas por diversas sociedades científicas.³⁻⁵ Una de las definiciones más aceptadas es la propuesta por el tercer informe del comité de expertos del *National Cholesterol Education Program [Adult Treatment Panel III (ATP III)]*.

Existe abundante información que muestra que el SM predice la aparición de enfermedad CV.^{6,7} Sin embargo, existe controversia sobre el verdadero valor pronóstico del SM, y algunos autores sugieren que el riesgo CV de estos sujetos no sería homogéneo.^{8,9} Por lo tanto, se debe prestar especial atención al tratamiento convencional de los factores de riesgo CV, incluida la dislipidemia, en estos pacientes. En los análisis de subgrupos de varios ensayos clínicos aleatorizados, las estatinas fueron efectivas en reducir los eventos CV en pacientes con y sin SM, respaldando el uso de las estatinas en este grupo particular de individuos.¹⁰⁻¹²

No obstante, las guías de práctica clínica no sugieren utilizar estatinas solo por el hecho de tener SM. Algunas estrategias para el abordaje del riesgo CV sugieren en estos pacientes seguir las normativas utilizadas para la población general.^{13,14} Por otro lado, las nuevas guías del *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* para el abordaje del colesterol introducidas a fines de 2018, colocan al SM como una situación clínica “potenciadora del riesgo cardiovascular” y, en consecuencia, favorece la indicación de estatinas, al menos en sujetos con riesgo intermedio.¹⁵

Teniendo en cuenta las consideraciones mencionadas anteriormente, el objetivo de nuestro trabajo fue evaluar dos estrategias de prevención CV en pacientes con SM, sin diabetes o enfermedad CV previa, analizando qué proporción

de estos sujetos serían candidatos para recibir tratamiento con estatinas, con el fin de establecer las razones que justifican esta indicación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio multicéntrico, descriptivo, de corte transversal, de muestras consecutivas, obtenidas en siete centros (consultorios externos) de prevención CV de Buenos Aires y Gran Buenos Aires.

Los pacientes con diagnóstico de SM fueron incluidos en el estudio. Se definió como SM a la presencia de al menos tres de los siguientes cinco criterios (definición ATP III): circunferencia de cintura aumentada (> 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres), triglicéridos elevados (> 150 mg/dl), HDLc disminuido (< 40 mg/dl en hombres y < 50 en mujeres), aumento de la presión arterial (sistólica \geq 130 mm Hg o diastólica \geq 85 mm Hg) y glucosa en ayunas elevada (> 100 mg/dl). Los criterios de exclusión fueron: 1) enfermedad CV previa (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, angioplastia coronaria, cirugía de revascularización coronaria); 2) diabetes mellitus; 3) medicación hipolipemiente, hipoglucemiante o ambas.

En todos los pacientes se realizó una entrevista detallada sobre el perfil de riesgo y un examen físico completo. Se registraron peso y talla y se calculó el índice de masa corporal (IMC), como peso en kilogramos dividido por altura en metros cuadrados. La circunferencia de la cintura se midió en un plano horizontal, a medio camino entre el margen inferior de las costillas y el borde superior de la cresta ilíaca. La presión arterial se registró mediante un manguito de presión arterial oscilométrico, después de al menos 5 minutos de descansar en una silla y apoyando el brazo a nivel del corazón.

Los niveles en sangre de glucosa, colesterol total, HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoprotein cholesterol*, LDLc), triglicéridos, proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus), ácido úrico y creatinina se midieron de acuerdo con pruebas bioquímicas estándares. Se analizaron dos estrategias para estimar el riesgo CV y evaluar la necesidad de indicar estatinas:

1) Seguir las recomendaciones del Documento de Posición de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) sobre el uso apropiado de las estatinas.¹⁴ En este caso, se calculó el puntaje de Framingham para eventos coronarios utilizado en el tercer informe del comité de expertos del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) sobre detección, evaluación y tratamiento del colesterol sanguíneo elevado en adultos (ATP III), con el que se definió riesgo bajo, moderado o alto si era < 10%, de entre 10% y 19% y \geq 20%, respectivamente.

Siguiendo las sugerencias de dicho documento, y analizando solo individuos en prevención primaria sin diabetes o enfermedad CV, se consideraron a los pacientes como candidatos a recibir estatinas si cumplían algún criterio del siguiente algoritmo: a) LDLc \geq 190 mg/dl o diagnóstico de hipercolesterolemia familiar; b) insuficiencia renal crónica moderada (tasa de filtrado glomerular [TFG] 30 a 59 ml/min/1.73 m²) o grave (TFG < 30 ml/min/1.73 m²), sin hemodiálisis; c) riesgo CV \geq 20% (alto riesgo); d) riesgo CV moderado (10% a 19%) con uno o más factores de riesgo o PCRus > 2 mg/l; e) presencia de ateromatosis subclínica. En este caso, el ultrasonido carotídeo fue utilizado como método no invasivo para detectar la presencia de placas ateroscleróticas.

Se definió placa aterosclerótica carotídea (PAC) si se cumplían los siguientes criterios: 1) pared anormal (espesor medio-intimal \geq 1.5 mm); 2) estructura anormal (protrusión hacia la luz, pérdida de alineación con la pared adyacente); 3) ecogenicidad anormal de la pared.

2) Seguir las recomendaciones de las nuevas guías ACC/AHA 2018 sobre el tratamiento del colesterol.¹⁵ En este caso, se calculó el puntaje de riesgo de enfermedad CV (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, fatal y no fatal) utilizado por dichas guías (*ASCVD calculator*). Se definió riesgo bajo, limítrofe, moderado o alto si era < 5%, de entre 5% y 7.5%, de entre 7.5% y 20% y \geq 20%, respectivamente.

Siguiendo las sugerencias de dicho documento, y analizando solo individuos en prevención primaria sin diabetes o enfermedad CV, se consideraron a los pacientes como candidatos a recibir estatinas

si cumplían algún criterio del siguiente algoritmo; a) LDLc \geq 190 mg/dl y edad entre 20 y 75 años; b) alto riesgo y edad entre 40 y 75 años; c) riesgo intermedio y edad entre 40 y 75 años, ya que se consideró que la presencia de SM era un “potenciador de riesgo” que favorecía la indicación de estatinas.

Los datos continuos entre dos grupos se analizaron con la prueba de la *t* si la distribución de las variables era normal o con la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon si no lo era. El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de *chi* al cuadrado. Se analizó la concordancia entre las dos estrategias en cuanto a la indicación de estatinas utilizando el índice kappa. Se definió acuerdo leve o escaso, aceptable o discreto, moderado, sustancial o casi perfecto si el valor de kappa era < 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.

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC) según su distribución, mientras que las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Se definió estadísticamente significativo un valor de *p* < 0.01, trabajando con pruebas de dos colas. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 13.

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones en investigación médica sugeridas por la Declaración de Helsinki, las Guías de Buenas Prácticas Clínicas y las normativas éticas vigentes.

RESULTADOS

Un total de 238 pacientes (media de edad 52.5 \pm 11.8 años, 61.8% hombres) fueron incluidos en el estudio. Los valores promedios de IMC, HDLc, triglicéridos y colesterol total fueron 32.2 \pm 5.2 kg/m², 41.6 \pm 9.8 mg/dl, 194.1 \pm 86.0 mg/dl y 219.2 \pm 35.4 mg/dl, respectivamente. El 62.6% de los pacientes era hipertenso y el 18.5% era fumador activo. Las características basales de la población pueden observarse en la Tabla 1.

Las medianas de los puntajes ACC/AHA 2018 y Framingham fueron 6.2% (RIC 2.9%-12.5%) y 7.0% (RIC 3.0%-13.0%), respectivamente. Con la aplicación del puntaje ACC/AHA 2018, el 40.8%,

Tabla 1. Características de la población.

N = 238	
Variables continuas, media (DE)	
Edad, años	52.5 (11.9)
Presión arterial sistólica, mm Hg	133.9 (13.7)
Presión arterial diastólica, mm Hg	83.2 (10.0)
Índice de masa corporal, kg/m ²	32.2 (5.2)
Cintura abdominal, cm	106.9 (13.2)
Colesterol total, mg/dl	219.2 (35.4)
LDLc, mg/dl	138.9 (30.9)
HDLc, mg/dl	51.5 (14.5)
Triglicéridos, mg/dl	194.1 (86.0)
Colesterol no HDL, mg/dl	177.6 (35.7)
Glucemia, mg/dl	104.7 (14.7)
Proteína C-reactiva ultrasensible, mg/l	2.8 (4.4)
Creatinina, mg/dl	0.92 (0.19)
Ácido úrico, mg/dl	6.6 (4.5)
Variables categóricas, %	
Hombres	61.8
Hipertensión arterial	62.6
Tabaquismo activo	18.5
Obesidad	68.5
Insuficiencia renal moderada (TFG 30-59 ml/min/1.73 m ²)	10.1
Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1.73 m ²)	1.3
Placa carotídea	28.2

DE: desviación estándar; TFG: tasa de filtrado glomerular.

13.9%, 31.6% y 13.7% de la población fue clasificada como de riesgo bajo, limítrofe, intermedio o alto, en orden respectivo. Asimismo, según el puntaje de Framingham, el 63.9%, 25.0% y 11.1% de la población fue estratificada como de riesgo bajo, intermedio o alto, respectivamente.

Mediante la aplicación de las guías ACC/AHA 2018, basados en el nivel de LDLc y el puntaje de riesgo, el 41.2% de los pacientes con SM tuvo indicación de estatinas. Por otro lado, al seguir las recomendaciones del Documento de Posición de la SAC, el 53.4% de los sujetos debía recibir estatinas (diferencia entre ambas estrategias $p = 0.0078$).

La concordancia entre las dos estrategias en seleccionar los pacientes para la terapia con estatinas fue moderada ($\kappa = 0.465$). Las razones por las cuales se indicó estatinas según ambas estrategias pueden observarse en las Figuras 1 y 2.

Independientemente de la estrategia considerada, se observó una asociación significativa entre la cantidad de criterios de SM que mostraban los pacientes y la proporción de sujetos con indicación de estatinas (ACC/AHA 2018, $p = 0.03$; SAC, $p = 0.01$; Tabla 2).

En el análisis según el sexo, la indicación de estatinas fue similar al analizar ambas estrategias (ACC/AHA 2018: hombres 41.5% vs. mujeres

Figura 1. Motivos por los cuales los pacientes tendrían indicación de estatinas de acuerdo con el Documento de Posición de la Sociedad Argentina de Cardiología.

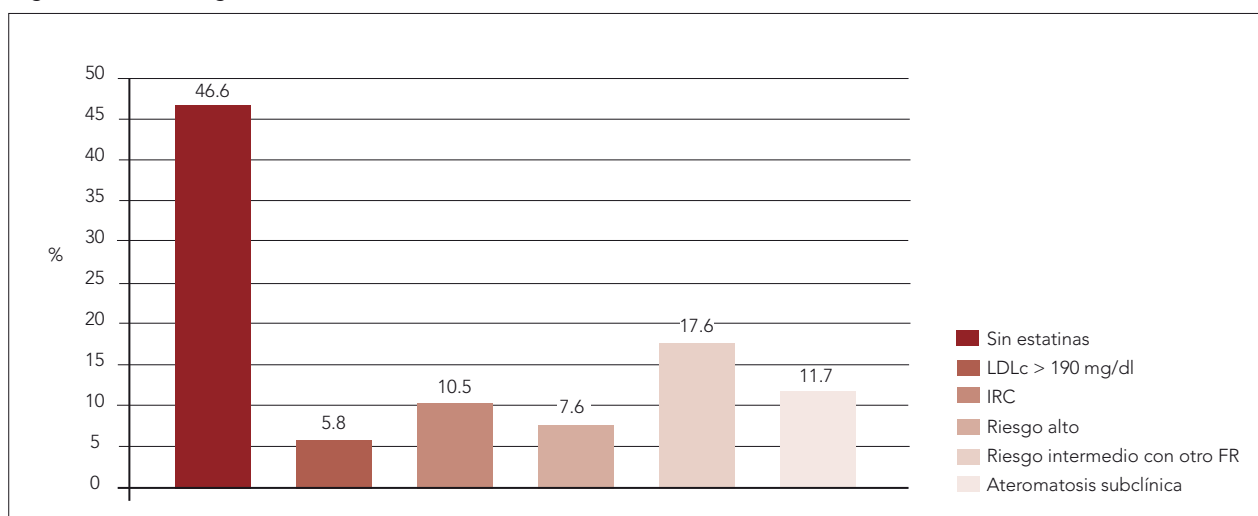


Tabla 2. Proporción de sujetos con indicación de estatinas según el número de criterios de síndrome metabólico.

Número de criterios de SM	ACC/AHA 2018, %	p	SAC, %	p
3	36.7	0.03	45.7	0.01
4	43.7		56.3	
5	57.5		72.5	

40.7%, $p = 0.89$; SAC: hombres 55.8% vs. mujeres 49.5%, $p = 0.34$). Asimismo, la concordancia entre ambos análisis también fue moderada en ambos sexos (hombres: kappa 0.427; mujeres: kappa 0.426). Las razones por las cuales se indicó estatinas, acorde con el sexo, según ambas recomendaciones pueden observarse en las Figuras 3 y 4.

Figura 2. Motivos por los cuales los pacientes tendrían indicación de estatinas de acuerdo con las guías ACC/AHA 2018.

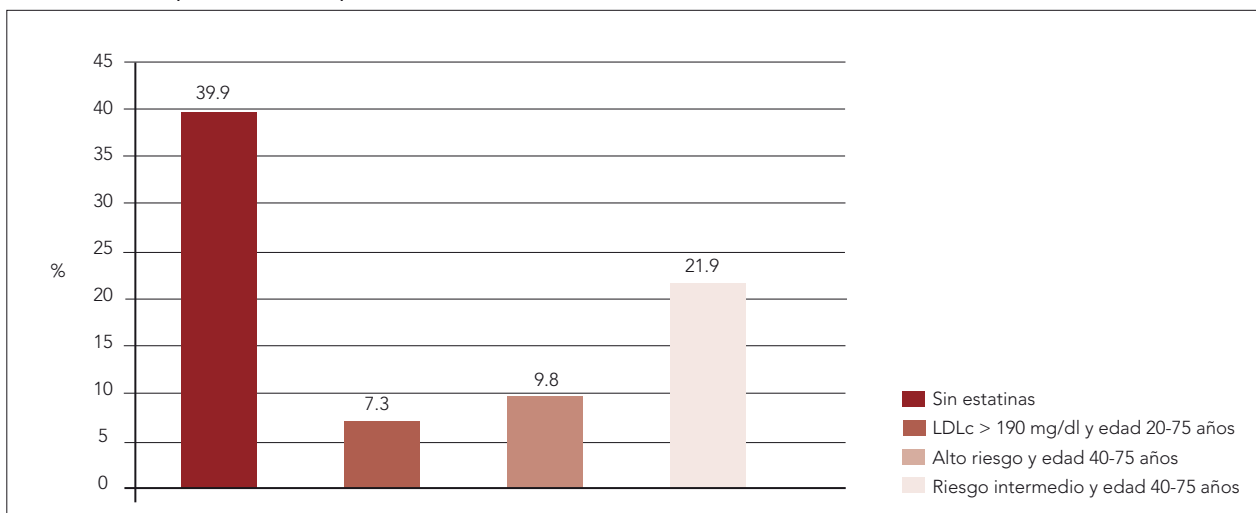


Figura 3. Análisis según el sexo. Motivos por los cuales los pacientes tendrían indicación de estatinas de acuerdo con el Documento de Posición de la Sociedad Argentina de Cardiología.

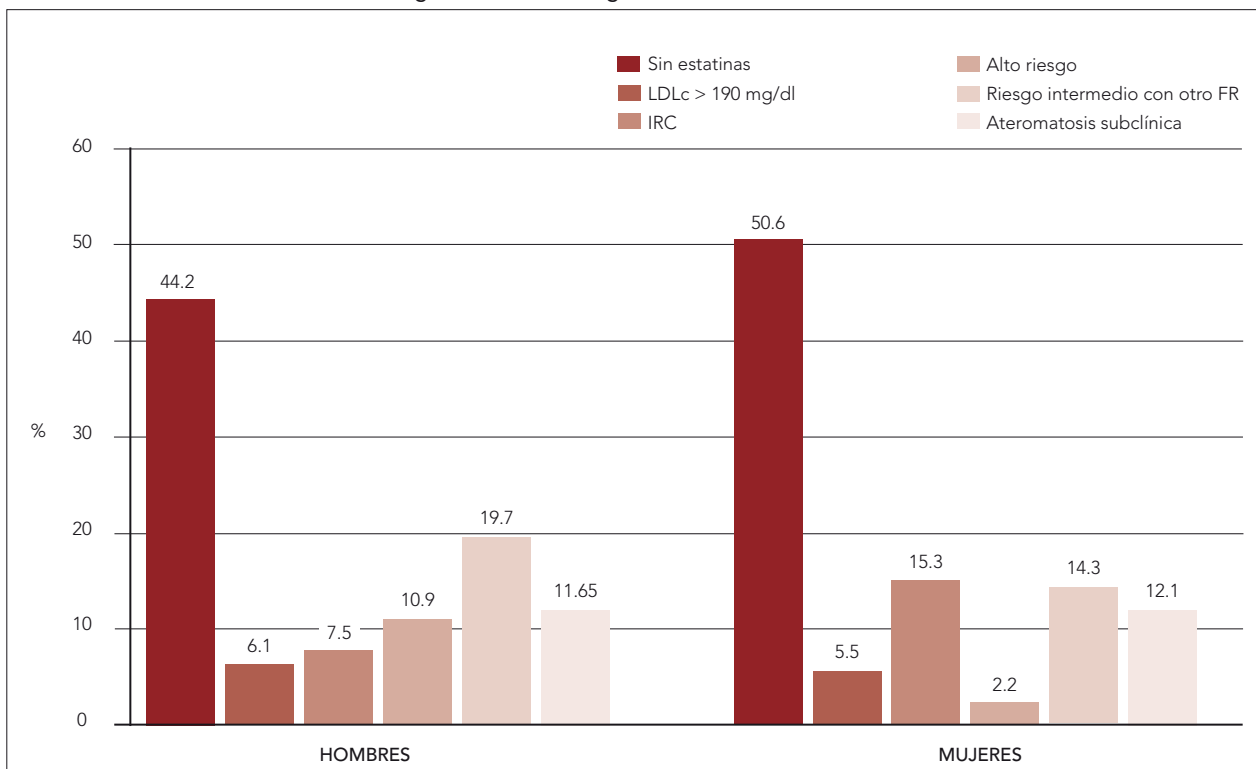
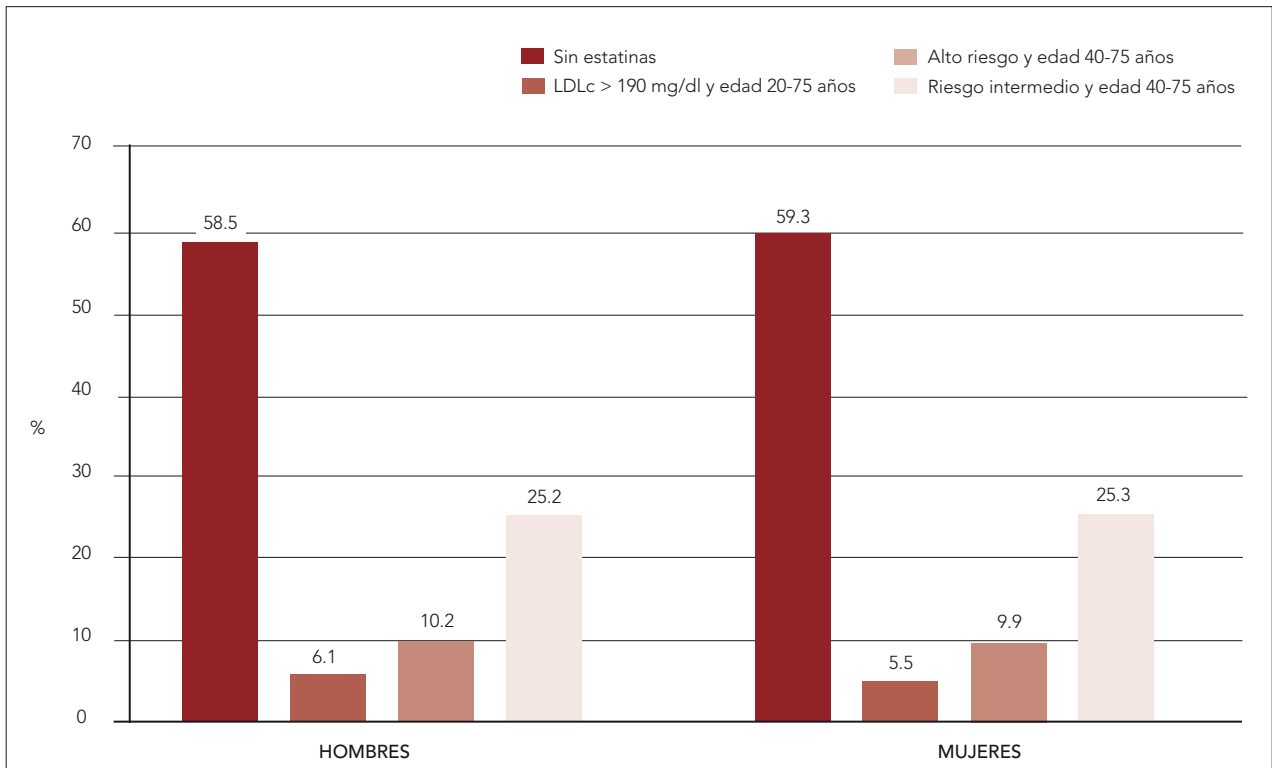


Figura 4. Análisis según el sexo. Motivos por los cuales los pacientes tendrían indicación de estatinas de acuerdo con las guías ACC/AHA 2018.



DISCUSIÓN

El SM supone una condición de mayor riesgo para presentar enfermedad CV, con alta morbilidad y mortalidad asociadas.¹⁶ Además, su prevalencia es elevada en personas que reciben atención primaria.^{17,18}

Una revisión sistemática que incluyó 5634 sujetos en prevención primaria mostró que las estatinas, en comparación con placebo, reducen los eventos CV un 25%, los eventos coronarios un 27% y los accidentes cerebrovasculares un 22%.¹⁹

Las estatinas reducen todas las apolipoproteínas que contienen apolipoproteína B, y ciertos marcadores inflamatorios como la PCRus.^{20,21} Estos parámetros están frecuentemente aumentados en los pacientes con SM, por lo que habría que esperar un efecto beneficioso de dichos fármacos en este grupo de individuos.²²

Sin embargo, a la fecha, no se ha efectuado ningún estudio aleatorizado que haya incluido solo pacientes con SM. El estudio JUPITER, que comparó el efecto

de la rosuvastatina 20 mg vs. placebo en 17 802 sujetos con LDLc considerado “normal” (< 130 mg/dl), con PCRus \geq 2 mg/l, incorporó una considerable proporción de sujetos con SM (41%).²³ Los análisis de subgrupos de dicho ensayo mostraron el mismo efecto beneficioso en cuanto a la reducción de eventos CV en el grupo con o sin SM.¹² Asimismo, pero en pacientes en prevención primaria de menor riesgo, el uso de lovastatina y pravastatina redujo los eventos CV de forma similar en sujetos con o sin SM, incluidos en los estudios AFCAPS/TECAPS y MEGA, respectivamente.^{11,24} Del mismo modo, pero analizando poblaciones en prevención secundaria (estudios 4S y TNT), la simvastatina y la atorvastatina a altas dosis se asociaron con una reducción significativa de los eventos CV en sujetos con SM.^{10,25}

Sin embargo, a pesar de acordar que la presencia de SM implica más riesgo CV, y que las estatinas han demostrado ser efectivas en este grupo de pacientes, las guías de práctica clínica no sugieren utilizar estatinas solo por el hecho de tener SM, más aún si el paciente no es diabético.

El resultado principal de nuestro estudio fue demostrar que no todos los pacientes con SM sin diabetes o enfermedad CV previa deberían recibir estatinas, según las recomendaciones evaluadas. En el caso del Documento de Posición de la SAC, se siguieron los lineamientos para cualquier paciente en prevención primaria. Dado que nuestro estudio no incluyó pacientes con diabetes, los subgrupos de sujetos con valores de LDLc > 190 mg/dl o hipercolesterolemia familiar, insuficiencia renal moderada a grave sin hemodiálisis, puntaje de alto riesgo o riesgo intermedio con algún factor asociado, o bien con ateromatosis subclínica, fueron considerados candidatos para recibir estatinas. El principal motivo en nuestro estudio, según esta estrategia, fue ser estratificado como riesgo moderado con algún factor asociado, tanto en la población general como en los hombres. Avalando dicha conducta, el estudio HOPE-3, que incluyó a muchos pacientes con las características de nuestra investigación, mostró que, en individuos con riesgo intermedio en prevención primaria, la rosuvastatina 10 mg se asoció con una reducción significativa del criterio de valoración primario (muerte CV, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular), en comparación con el placebo.²⁶

Las guías ACC/AHA 2018 recientemente publicadas, determinaron que el SM es un “potenciador del riesgo cardiovascular” que inclinaría la balanza para tratar con estatinas, al menos a pacientes con riesgo intermedio. También consideran candidatos a recibir dichos fármacos (siempre tomando en cuenta individuos en prevención primaria sin diabetes) a los sujetos con riesgo alto (> 20%) o con niveles de LDLc > 190 mg/dl. Al aplicar dichas guías en nuestra población, el principal motivo que favoreció la indicación de estatinas también fue pertenecer al riesgo intermedio, tanto en la población total como en ambos sexos.

Al comparar ambas estrategias, la concordancia fue moderada. Esto último implica que no necesariamente los mismos pacientes fueron clasificados como candidatos a recibir estatinas por ambas recomendaciones. El Documento de Posición de la SAC fue más sensible al seleccionar pacientes candidatos a recibir dichos fármacos. Probablemente, el hecho de que no tenga una limitación explícita de la edad, o que incorpore otros subgrupos, como

los pacientes con insuficiencia renal crónica o con ateromatosis subclínica, expliquen dichos hallazgos.

Un estudio italiano informó diferencias sustanciales en la indicación de estatinas al analizar un grupo de sujetos en prevención primaria con siete puntajes de riesgo CV distintos.²⁷ Asimismo, la variabilidad en la indicación de estatinas en prevención primaria, según la utilización de diferentes guías o recomendaciones, ha sido comunicada previamente en nuestro país.²⁸ Sin embargo, nuestro estudio analiza por primera vez en nuestra región un grupo de pacientes con SM, sin antecedentes CV ni diabetes mellitus.

Este estudio muestra algunas limitaciones: en primer lugar, su diseño de corte transversal con un pequeño número de pacientes. En segundo lugar, todos los participantes fueron incluidos en centros de prevención CV, por lo que pudo existir sesgo de selección. En tercer lugar, si bien existen múltiples definiciones de SM, decidimos utilizar la definición clásica (ATP III), ya que es una de las más utilizadas por la mayoría de los médicos en nuestro país. Finalmente, evaluamos la presencia de ateromatosis subclínica solo con ultrasonido carotídeo. Los resultados podrían haber cambiado si incorporáramos otros métodos, como por ejemplo el puntaje de calcio coronario.

A pesar de sus limitaciones, creemos que nuestra investigación aporta datos regionales sobre el abordaje de los pacientes con SM, sin diabetes o enfermedad CV, que no han sido publicados previamente.

CONCLUSIÓN

En este estudio, no todos los pacientes con SM sin diabetes o antecedentes CV evaluados tuvieron indicación de recibir estatinas. La estrategia basada en las recomendaciones de la SAC indicó más frecuentemente estatinas, en comparación con la estrategia basada en las guías ACC/AHA 2018.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 20:1640-1645, 2009.
2. Papakonstantinou E, Lambadiaria V, Dimitriadisa G, Zampelas A. Metabolic syndrome and cardiometabolic risk factors. *Curr Vas Pharmacol* 11:858-879, 2013.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15:539-553, 1998.
4. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 106:3143-3421, 2002.
5. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 28:2745-2749, 2005.
6. De Simone G, Devereux RB, Chinali M, Strong Heart Study Investigators. Prognostic impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 30:1851-1856, 2007.
7. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 56:1113-1132, 2010.
8. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, Tousoulis D, Katsilambros N, Stefanadis C. Increased heart failure risk in normalweight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol* 58:1343-1350, 2011.
9. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 159:758-769, 2013.
10. Pyorala K, Ballentyne CM, Gumbiner B, Lee MW, Shah A, Davies MJ, et al. Reduction of cardiovascular events by simvastatina in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome. Subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 27:1735-1740, 2004.
11. Matsushima T, Nakaya N, Mizuno K, Ohashi Y, Teramoto T, Yokoyama S, et al. The effect of low-dose pravastatin in metabolic syndrome for primary prevention of cardiovascular disease in Japan: a post hoc analysis of the MEGA study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 17:153-158, 2012.
12. Devaraj S, Siegel D, Jialal I. Statin therapy in metabolic syndrome and hypertension post-JUPITER: What is the value of CRP? *Curr Atheroscler Rep* 13:31-42, 2011.
13. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Atherosclerosis* 252:207-274, 2016.
14. Área de Consensos y Normas de la Sociedad Argentina de Cardiología. Uso apropiado de las estatinas en la Argentina. Documento de posición. *Rev Argent Cardiol* 86(suplemento 1):1-13, 2018.
15. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 73(24):3168-3209, 2019.
16. Cabré JJ, Martín F, Costa B, Piñol JL, Llor JL, Ortega Y, et al. Metabolic syndrome as a

- cardiovascular disease risk factor: patients evaluated in primary care. *BMC Public Health* 8:251, 2008.
17. Moebus S, Balijepalli C, Lösch C, Göres L, von Stritzky B, Bramlage P, et al. Age- and sex-specific prevalence and ten-year risk for cardiovascular disease of all 16 risk factor combinations of the metabolic syndrome- A cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 9:34, 2010.
18. Dunbar JA, Reddy P, Davis-Lameloise N, Philpot B, Laatikainen T, Kilkkinen A, et al. Comorbidity with metabolic syndrome in a general population. *Diabetes Care* 31:2368-2373, 2008.
19. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD004816, 2013.
20. Chan DC, Barrett PH, Watts GF. The metabolic and pharmacologic bases for treating atherogenic dyslipidaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 28:369-385, 2014.
21. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res* 120:229-243, 2017.
22. Ott C, Schmieder RE. The role of statins in the treatment of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 11:143-149, 2009.
23. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 359:2195-2207, 2008.
24. Clearfield M, Downs JR, Lee M, Langerndorfer A, McConathy W, Gotto AM. Implications from the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study for the Adult Treatment Panel III Guidelines. *Am J Cardiol* 96:1674-1680, 2005.
25. Deedwania PC, Shepherd J, Breazna A, DeMicco DA. Effects of high-dose atorvastatina on the cardiovascular risk associated with individual components of metabolic syndrome: a subanalysis of the Treating to New Targets (TNT) Study. *Diabetes Obes Metab* 18:53-63, 2016.
26. Yusuf, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 374:2021-2031, 2016.
27. Giavarina D, Barzon E, Cigolini M, Mezzena G, Soffiati G. Comparison of methods to identify individuals at increased risk of cardiovascular disease in Italian cohorts. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 17:311-318, 2007.
28. Masson W, Lobo M, Huerín M, Molinero G, Manente D, Pángaro M, et al. Estratificación del riesgo cardiovascular con diferentes puntajes de riesgo en prevención primaria y sus implicaciones en la indicación de estatinas. *Rev Argent Cardiol* 82:480-486, 2014.

Mecanismos de aterogenicidad del LDL: nuevos enfoques de la captación de LDL en macrófagos

Mechanisms of LDL atherogenicity: new approaches of the process of macrophagic uptake of LDL

Dr. Diego Lucero¹

¹Bioquímico; Doctor, Universidad de Buenos Aires. Postdoctoral fellow en el Lipoprotein Metabolism Laboratory; Translational Vascular Medicine Branch; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.

Resumen

La incorporación de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en los macrófagos, conducente a la formación de células espumosas, es un punto fundamental en la aparición de la placa aterosclerótica. Históricamente se ha reconocido a la captación de LDL oxidadas por parte de los macrófagos, mediante receptores eliminadores (scavengers), como el mecanismo por excelencia para describir este proceso. Sin embargo, la formación de las células espumosas no sería completamente explicada por este mecanismo. En los últimos años, el papel de otros actores, como la pinocitosis de lipoproteínas por parte de los macrófagos y la intervención de otros receptores, está cobrando importancia como mecanismos de internalización de LDL nativas. En este artículo se abordan estos últimos mecanismos, exponiendo la complejidad del proceso de captación de LDL por parte de los macrófagos.

PALABRAS CLAVE: macrófagos, célula espumosa, lipoproteína de baja densidad, pinocitosis, sortilina1

Abstract

LDL uptake by macrophages, leading to foam cell formation, is a fundamental point in the development of atherosclerotic lesion. The uptake of oxidized LDL by macrophages, through scavenger receptors, has been historically recognized as the main mechanism to explain the formation of foam cells. Nonetheless, foam cell formation would not be entirely explained by this process. Recently, the role of other factors, such as macrophage pinocytosis of lipoproteins and uptake of by different receptors, has gained more importance as mechanisms for cellular internalization of native LDL. This article focuses on these latter mechanisms, highlighting the complexity of the process of macrophagic uptake of LDL.

KEYWORDS: macrophages, foam cells, low-density lipoprotein, pinocytosis, sortilin1

Recibido en abril de 2019 – Aceptado en mayo de 2019
El autor declara no tener conflictos de interés.

Correspondencia:
Diego Lucero. e-mail: diego.lucero3@nih.gov

Financiamiento:

Esta investigación fue financiada por el Intramural Research Program del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (HL006095) perteneciente a los National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.

La formación de células espumosas es un factor fundamental en el proceso aterosclerótico. Desde los inicios de la lesión, en la formación de la estría grasa, se observan depósitos de células espumosas en la íntima arterial.¹ Las células espumosas derivan de macrófagos sobrecargados de ésteres

de colesterol,² aunque también se ha descrito la formación de células espumosas a partir de la desdiferenciación de células musculares lisas.³ Los monocitos circulantes son reclutados en la íntima arterial, donde se diferencian a células fagocíticas mononucleares competentes que, por diferentes

mecanismos, captan lipoproteínas, cargándose de ésteres de colesterol y formando las células espumosas. La biología del macrófago cambia completamente, transformándose en una célula que secreta metaloproteinasas, factores protrombóticos y mediadores proinflamatorios.^{2,4} Dentro de este proceso de captación de LDL existen diversos mecanismos que serán abordados en las secciones siguientes.

La teoría históricamente aceptada para explicar la captación de LDL por parte de los macrófagos en la íntima arterial es la teoría de la oxidación de LDL.⁵ Los primeros intentos con el objetivo de generar células espumosas a partir de macrófagos, utilizando LDL nativas, no arrojaron resultados positivos,⁶ mientras que esto sí fue posible de alcanzar al utilizar LDL modificadas por acetilación.⁶ En 1984, Daniel Steinberg y colaboradores describieron por primera vez que LDL modificadas, oxidadas por previa incubación en presencia de células endoteliales, tenían mayor captación por parte de los macrófagos que las LDL sin incubación previa (LDL nativas), incluso a concentraciones bajas.⁷ Resultados similares fueron obtenidos con LDL oxidadas químicamente con Cu²⁺, confirmando la formación de células espumosas a partir de macrófagos.⁸ El CD36 es un receptor *scavenger* de clase B expresado en múltiples tejidos y con acciones específicas para tejido. En tejido adiposo y muscular opera como translocador de ácidos grasos de cadena larga,⁹ mientras que en los macrófagos se ha demostrado que CD36 reconoce LDL oxidadas, con la mediación de su internalización y favoreciendo la formación de células espumosas.⁹⁻¹¹ Resulta interesante que, contrariamente a lo que ocurre con el receptor de LDL, la presencia de LDL oxidadas a concentraciones relativamente bajas induce la expresión de CD36.¹¹ De este modo, la inhibición farmacológica de CD36 se presenta como un blanco terapéutico de interés. Se ha demostrado que las estatinas, indirectamente por su acción sobre receptores nucleares PPAR γ , disminuyen la expresión de CD36 en monocitos y macrófagos.⁹

Otros receptores demostraron interactuar con LDL oxidadas, mediando también su internalización en los macrófagos. Como es el caso del SRA, un receptor *scavenger* de clase A que muestra capacidad de unir ligandos polianiónicos, tales como LDL

acetilada, LDL oxidadas o albúmina glicada.¹² Se ha demostrado que el SRA en macrófagos es capaz de unir LDL acetilada y oxidadas, lo que conduce a la formación de células espumosas.^{12,13} Otro receptor de importancia es el receptor 1 de LDL oxidadas de tipo lectina-1 (LOX-1, *lectin-like oxLDL receptor-1*), que pertenece a la familia de receptores *scavenger* tipo E.¹⁴ Como el resto de los receptores *scavenger*, LOX-1 interviene en el reconocimiento, endocitosis y degradación de LDL modificadas.¹⁵ De manera similar a lo que ocurre con CD36, la forma oxidadas de las LDL induce la expresión de LOX-1,¹⁶ con lo que establece un ciclo de retroalimentación positivo. LOX-1, además, está vinculado con la disfunción de células endoteliales y la activación de plaquetas.^{17,18} Todos estos representan efectos proaterogénicos. Otros receptores *scavenger* involucrados en la captación de LDL oxidadas son MARCO y SREC-I/II, entre otros.¹⁹ Está claro el papel de la oxidación de LDL en el proceso aterogénico. Sin embargo, existe información que desafía la idea de que este sea el único mecanismo por el cual las LDL son captadas y que esto conduzca a la formación de células espumosas.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, se puede deducir que, en teoría, la administración de antioxidantes (como la vitamina E) podría tener un efecto beneficioso para la prevención de lesiones ateroscleróticas. Sin embargo, la administración de vitamina E mostró beneficios limitados en la reducción de eventos cardiovasculares en los estudios clínicos implementados para demostrar su eficacia.^{20,21} Las causales del fracaso pueden ser varias, pero es notorio que la vitamina E en sí misma puede ser convertida en un radical oxidativo inestable y actuar como sustancia antioxidante. Se ha comprobado que la peroxidación lipídica es más rápida en presencia de concentraciones elevadas de vitamina E, en comparación con concentraciones bajas.²² Por otro lado, otros estudios también cuestionan la teoría de la oxidación al relativizar el papel de los receptores *scavenger*. Estudios realizados en animales hipercolesterolémicos (*Ldlr*-/- y *ApoE*-/-) demostraron que la ausencia de CD36 y SRA, si bien protege contra la inflamación y la formación del núcleo necrótico en la lesión ateromatosa, no evita la formación de células espumosas.^{23,24} Se sugiere entonces que, además de la captación de

LDL modificadas, existen mecanismos de captación de LDL sin modificaciones previas (LDL nativas) por parte de los macrófagos que conducen a la formación de células espumosas.

Cabe preguntarse sobre el papel potencial del receptor de LDL en la captación de LDL nativas por parte de los macrófagos. Sin embargo, tanto animales deficientes en el receptor de LDL como pacientes con hipercolesterolemia familiar, con pérdida de funcionalidad del receptor de LDL, muestran abundante formación de células espumosas y aterosclerosis acelerada.^{25,26} Además, debe considerarse que la expresión del receptor de LDL se encuentra reprimida frente a la sobrecarga celular de colesterol.²⁷ Por lo tanto, el papel del receptor de LDL no sería preponderante en la captación de LDL por parte de los macrófagos localizados en la íntima arterial, lo que abre las posibilidades a otros mecanismos implicados en la internalización de LDL nativas.

En los últimos años se han identificado posibles candidatos para la captación de LDL nativas en los macrófagos, entre ellos sortilina1, codificado por el gen *SORT1*. Esta es una proteína presente tanto en el trans-Golgi, donde opera como reguladora del reciclado y tráfico de proteínas, como en la membrana plasmática, donde actúa como receptor de diferentes ligandos.²⁸ Análisis de GWAS asociaron fuertemente a *SORT1* con los niveles de colesterol asociado con LDL (LDLc) y eventos cardiovasculares.²⁸ Su papel a nivel hepático está dado por la regulación de los niveles de LDLc, a nivel de la modulación negativa de la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL),²⁸ la regulación de la secreción de PCSK929 y, también, mediando la captación de LDL a nivel celular.³⁰ La ausencia de sortilina1 se asoció con aumento neto en los niveles de LDLc circulante.²⁸ Aunque, contrariamente, estudios en modelos murinos completamente deficientes en sortilina1 demostraron reducción del LDLc.³¹ Por otro lado, en un estudio reciente, la implantación de macrófagos deficientes en sortilina1 en ratones deficientes en receptores de LDL previamente irradiados, redujo significativamente la formación de células espumosas en comparación con aquellos implantados con macrófagos sortilina1 positivos.³² Esto sugiere que sortilina1 mediaría la captación de

LDL nativas en los macrófagos. El intrincado papel específico de tejido de sortilina1 en el metabolismo lipídico revela una alta complejidad en las acciones de una misma proteína en diversos tipos celulares y mecanismos, y, a su vez, plantea una paradoja, ya que, si bien la ausencia de sortilina1 a nivel hepático podría traducirse como un aumento de los niveles de LDLc en circulación, al mismo tiempo la ausencia de sortilina1 a nivel de los macrófagos tiene una función ateroprotectora, con menor captación de LDL y menor formación de células espumosas. Aunque se requieren más estudios para entender completamente el papel de la sortilina1 en el metabolismo lipídico, la posible modulación tejido-selectiva de la actividad de la sortilina1 se presenta como una posible estrategia terapéutica interesante en el futuro.

En los últimos años, el papel de la pinocitosis de las lipoproteínas como un mecanismo de formación de células espumosas ha comenzado a cobrar mayor importancia.³³ Todas las células fagocíticas, entre las que se encuentran macrófagos, células dendríticas y células de Kupffer, como también otros tipos celulares como las células endoteliales, las células tumorales y otras, realizan pinocitosis como un mecanismo de endocitosis a gran escala en el que internalizan grandes cantidades de líquido extracelular.³⁴ Este mecanismo permite a estas células fagocíticas examinar el medio que las rodea, detectando patógenos y moléculas asociadas con estos, además de realizar una tarea de limpieza de detritos celulares durante la resolución del proceso inflamatorio.

En el caso de las células tumorales o células en alto grado de desarrollo, la pinocitosis es un proceso que faculta a las células para incorporar grandes cantidades de nutrientes.³⁵

El proceso de pinocitosis es un mecanismo de endocitosis independiente de receptores y, como tal, es inespecífico en cuanto al tipo de cargo que es internalizado. Para su internalización al interior celular, solo es necesario que las sustancias se encuentren en solución o suspensión en el medio intersticial. De esta manera, los macrófagos pueden incorporar inespecíficamente proteínas, glúcidos, lipoproteínas y demás sustancias que se encuentren en el medio que las rodea.

En su mecánica, la pinocitosis es un proceso complejo altamente dependiente de la polimerización y reorganización intracelular de filamentos de actina en el ambiente cercano a la membrana celular.^{35,36} El proceso se inicia con la formación de pliegues en la membrana plasmática, ricos en filamentos de actina. Estos filamentos se extienden y reorganizan para generar proyecciones de la membrana plasmática, y culminan cerrándose en sus extremos y generando una vesícula intracelular que seguirá el camino lisosomal.³⁶ Según el tamaño de las vesículas, el proceso puede denominarse micropinocitosis (< 0.1 μm) o macropinocitosis (0.2 a 0.5 μm). Desde el punto de vista molecular es un proceso intrincado y complejo con múltiples actores intervinientes, entre los cuales se encuentran PI3K/AKT, proteína quinasa C y proteína Ras, entre otros mecanismos. No es el objetivo de esta revisión enfocarse en los mecanismos moleculares que regulan este proceso, los cuales han sido revisados en otras publicaciones.^{35,37} Sin embargo, es importante mencionarlos para tener presente la gran complejidad de los mecanismos que regulan el proceso.

Varios trabajos han demostrado la formación de células espumosas a partir de macrófagos, en un proceso independiente de receptores, mediado por pinocitosis de LDL nativas. Los trabajos más notables al respecto han sido realizados por Howard Kruth y su grupo del *National Heart, Lung, and Blood Institute*, perteneciente a los *National Institutes of Health* (EEUU). Sus estudios demostraron que macrófagos humanos y murinos activados por el factor estimulador de colonias de macrófagos y de granulocitos-macrófagos, internalizan grandes cantidades de LDL nativas mediante pinocitosis, con formación de células espumosas. La cinética muestra que la internalización es no saturable por altas concentraciones de LDL, además de presentar una relación lineal con la concentración de LDL en el medio y el tiempo de incubación,^{38,39} característica de la internalización de solutos mediante pinocitosis.⁴⁰

También, el grupo ha publicado sorprendentes videos *time-lapse* de microscopía de contraste de fase, donde se observa claramente cómo ocurre el proceso de pinocitosis.⁴¹ Asimismo, han demostrado el fenómeno de pinocitosis en

macrófagos *in vivo* en la placa aterosclerótica, utilizando sondas fluorescentes en modelos murinos de aterosclerosis.⁴²

En un trabajo reciente Csányi y colaboradores demuestran que la trombospondina 1 (TSP1), una proteína de matriz extracelular asociada con las placas ateroscleróticas, induce la captación de LDL nativas en macrófagos mediante pinocitosis, en un proceso dependiente de CD47 y Nox1.⁴³ La TSP1 estimula la formación de pliegues en la membrana plasmática y la pinocitosis en los macrófagos mediante la activación de la cofilina1, una proteína asociada con aumento en la recambio de filamentos de actina.⁴³ Resulta interesante que se ha demostrado alta expresión de TSP1 en placas ateroscleróticas humanas en las que, además, ejercería un papel como inhibidor de la proliferación de células endoteliales.⁴⁴

Tanto los factores de crecimiento, como las citoquinas y la TPS1 han demostrado ser capaces de estimular la pinocitosis en los macrófagos y, así, favorecer la captación de LDL nativas por un mecanismo independiente de receptores. Sin embargo, este proceso puede llevarse a cabo de manera espontánea.

En un trabajo realizado con macrófagos murinos se demostró que los macrófagos, de manera espontánea, forman células espumosas al ser expuestos a un medio de cultivo con alta proporción de suero fetal bovino. De manera interesante, este efecto es bloqueado por conocidos inhibidores de pinocitosis, como LY294002 (un inhibidor de PIK3) y citochalasin B (un desorganizador de los filamentos de actina).⁴⁵

Debe considerarse que la concentración de LDL que logra la saturación de los receptores de LDL ronda los 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$.⁴⁶ Desde el punto de vista metodológico, los estudios realizados para probar la pinocitosis de LDL nativas por parte de los macrófagos y la consecuente formación de células espumosas, utilizan concentraciones de LDL por encima de este valor, de entre 250 y 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (25 a 50 mg/dl). Para demostrar la pinocitosis, es necesario trabajar con concentraciones de lipoproteínas por encima del umbral de saturación de los receptores que median la internalización

de LDL. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estas concentraciones son similares o inferiores a las que los macrófagos se encuentran expuestos en el intersticio.

En este punto podemos considerar que la internalización de LDL por parte de los macrófagos podría darse por varios mecanismos que tengan lugar simultáneamente. En trabajos realizados en nuestro laboratorio hemos demostrado que la citoquina antiinflamatoria interleuquina 10 induce la captación de LDL nativas con una cinética dual, compatible con la coexistencia de un mecanismo de internalización de LDL, mediado tanto por pinocitosis como por receptores (datos sin publicar). Estos resultados demuestran la complejidad del proceso de captación de LDL por parte de los macrófagos y ponen de manifiesto que no es un solo tipo de proceso el que tiene lugar en la internalización de LDL, sino que se trata de una sumatoria de mecanismos que llevan a la acumulación de ésteres de colesterol en el interior celular.

Otro punto que resulta interesante es la conexión causal entre oxidación de LDL y la activación de pinocitosis en los macrófagos. Choi y colaboradores encontraron que la LDL mínimamente oxidada era capaz de generar reorganización del citoesqueleto, proyecciones en la membrana plasmática y vacuolización en los macrófagos, características de la pinocitosis.⁴⁷

En el mismo trabajo, demuestran que la exposición de macrófagos a LDL mínimamente oxidadas activa el mecanismo de pinocitosis, dependiente de TLR4, y no solo estimula la captación de sondas de pinocitosis, sino que también estimula la captación de las propias LDL mínimamente oxidadas y de LDL nativas, con acumulación de colesterol intracelular compatible con células espumosas.⁴⁷ Es interesante destacar que, en este mismo trabajo, este mecanismo ha sido comprobado tanto *in vitro* como *in vivo*.⁴⁷ Estos datos sugieren que, lejos de tratarse de procesos independientes, la oxidación de las partículas de LDL no solo favorecería su captación en los macrófagos por receptores *scavenger*, sino que, además, estimularía el proceso de pinocitosis, aumentando considerablemente la cantidad de LDL acumuladas.

Se ha expuesto la gran complejidad de los mecanismos de internalización de LDL en los macrófagos. Se trata de un proceso mediado por múltiples factores, oxidación de LDL y reconocimiento por parte de receptores *scavenger*, reconocimiento y captación de LDL nativas mediante sortilina1 y, también, pinocitosis. Se plantea entonces que este paso de la aterogénesis debe ser abordado teniendo en cuenta su gran complejidad. En este contexto, cualquier estrategia terapéutica que busque reducir la formación de células espumosas deberá tener en cuenta todos los actores intervinientes en el proceso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crowther MA. Pathogenesis of atherosclerosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 1:436-441, 2005.
2. Maguire EM, Pearce SWA, Xiao Q. Foam cell formation: A new target for fighting atherosclerosis and cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol* 112:54-71, 2019.
3. Pryma CS, Ortega C, Dubland JA, Francis GA. Pathways of smooth muscle foam cell formation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2019 [Epub ahead of print].
4. Koelwyn GJ, Corr EM, Erbay E, Moore KJ. Regulation of macrophage immunometabolism in atherosclerosis. *Nat Immunol* 19(6):526-537, 2018.
5. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30(12):2311-2316, 2010.
6. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low-density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 76(1):333-337, 1979.
7. Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low-density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81(12):3883-3887, 1984.
8. Ball RY, Bindman JP, Carpenter KL, Mitchinson

- MJ. Oxidized low density lipoprotein induces ceroid accumulation by murine peritoneal macrophages in vitro. *Atherosclerosis* 60(2):173-181, 1986.
9. Choromańska B, Myśliwiec P, Choromańska K, Dadan J, Chabowski A. The role of CD36 receptor in the pathogenesis of atherosclerosis. *Adv Clin Exp Med* 26(4):717-722, 2017.
10. Endemann G, Stanton LW, Madden KS, Bryant CM, White RT, Protter AA. CD36 is a receptor for oxidized low-density lipoprotein. *J Biol Chem* 268(16):11811-11816, 1993.
11. Han J, Hajjar DP, Febbraio M, Nicholson AC. Native and modified low density lipoproteins increase the functional expression of the macrophage class B scavenger receptor, CD36. *J Biol Chem* 272(34):21654-21659, 1997.
12. de Winther MP, van Dijk KW, Havekes LM, Hofker MH. Macrophage scavenger receptor class A: A multifunctional receptor in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20(2):290-297, 2000.
13. de Winther MP, van Dijk KW, van Vlijmen BJ, Gijbels MJ, Heus JJ, Wijers ER, van den Bos AC, Breuer M, Frants RR, Havekes LM, Hofker MH. Macrophage specific overexpression of the human macrophage scavenger receptor in transgenic mice, using a 180-kb yeast artificial chromosome, leads to enhanced foam cell formation of isolated peritoneal macrophages. *Atherosclerosis* 147(2):339-347, 1999.
14. Xu S, Ogura S, Chen J, Little PJ, Moss J, Liu P. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. *Cell Mol Life Sci* 70(16):2859-2872, 2013.
15. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. *Mediators Inflamm* 2013:152786, 2013.
16. Mehta JL, Chen J, Hermonat PL, Romeo F, Novelli G. Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a critical player in the development of atherosclerosis and related disorders. *Cardiovasc Res* 69(1):36-45, 2006.
17. Sakurai K, Cominacini L, Garbin U, Fratta Pasini A, Sasaki N, Takuwa Y, et al. Induction of endothelin-1 production in endothelial cells via co-operative action between CD40 and lectin-like oxidized LDL receptor (LOX-1). *J Cardiovasc Pharmacol* 44 Suppl 1:S173-180, 2004.
18. Chen M, Kakutani M, Naruko T, Ueda M, Narumiya S, Masaki T, et al. Activation-dependent surface expression of LOX-1 in human platelets. *Biochem Biophys Res Commun* 282(1):153-158, 2001.
19. Kzhyshkowska J, Neyen C, Gordon S. Role of macrophage scavenger receptors in atherosclerosis. *Immunobiology* 217(5):492-502, 2012.
20. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 342(3):154-160, 2000.
21. Tardif JC. Antioxidants: the good, the bad and the ugly. *Can J Cardiol* 22 Suppl B:61B-65B, 2006.
22. Bowry VW, Ingold KU, Stocker R. Vitamin E in human low-density lipoprotein. When and how this antioxidant becomes a pro-oxidant. *Biochem J* 288:341-344, 1992.
23. Kuchibhotla S, Vanegas D, Kennedy DJ, Guy E, Nimako G, Morton RE, et al. Absence of CD36 protects against atherosclerosis in ApoE knock-out mice with no additional protection provided by absence of scavenger receptor A I/II. *Cardiovasc Res* 78(1):185-196, 2008.
24. Manning-Tobin JJ, Moore KJ, Seimon TA, Bell SA, Sharuk M, Alvarez-Leite JI, et al. Loss of SR-A and CD36 activity reduces atherosclerotic lesion complexity without abrogating foam cell formation in hyperlipidemic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29(1):19-26, 2009.
25. Knowles JW, Maeda N. Genetic modifiers of atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20(11):2336-2345, 2000.
26. Buja LM, Kovanen PT, Bilheimer DW. Cellular pathology of homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Pathol* 97(2):327-357, 1979.
27. Brown MS, Goldstein JL. Regulation of the activity of the low-density lipoprotein receptor in human fibroblasts. *Cell* 6(3):307-316, 1975.

28. Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, Lee NE, Ahfeldt T, Sachs KV, et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature* 466(7307):714-719, 2010.
29. Gustafsen C, Kjolby M, Nyegaard M, Mattheisen M, Lundhede J, Buttenschøn H, et al. The hypercholesterolemia-risk gene SORT1 facilitates PCSK9 secretion. *Cell Metab* 19(2):310-318, 2014.
30. Strong A, Ding Q, Edmondson AC, Millar JS, Sachs KV, Li X, et al. Hepatic sortilin regulates both apolipoprotein B secretion and LDL catabolism. *J Clin Invest* 122(8):2807-2816, 2012.
31. Kjolby M, Andersen OM, Breiderhoff T, Fjorback AW, Pedersen KM, Madsen P, et al. Sort1, encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of hepatic lipoprotein export. *Cell Metab* 12(3):213-223, 2010.
32. Patel KM, Strong A, Tohyama J, Jin X, Morales CR, Billheimer J, et al. Macrophage sortilin promotes LDL uptake, foam cell formation, and atherosclerosis. *Circ Res* 116(5):789-796, 2015.
33. Kruth HS. Receptor-independent fluid-phase pinocytosis mechanisms for induction of foam cell formation with native low-density lipoprotein particles. *Curr Opin Lipidol* 22(5):386-393, 2011.
34. Buckley CM, King JS. Drinking problems: mechanisms of macropinosome formation and maturation. *FEBS J* 284(22):3778-3790, 2017.
35. Palm W. Metabolic functions of macropinocytosis. *Phil Trans R Soc B* <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0285>, 2019.
36. Bloomfield G, Kay RR. Uses and abuses of macropinocytosis. *J Cell Sci* 129(14):2697-2705, 2016.
37. Levin R, Grinstein S, Schlam D. Phosphoinositides in phagocytosis and macropinocytosis. *Biochim Biophys Acta* 1851(6):805-823, 2015.
38. Anzinger JJ, Chang J, Xu Q, Buono C, Li Y, Leyva FJ, et al. Native low-density lipoprotein uptake by macrophage colony-stimulating factor-differentiated human macrophages is mediated by macropinocytosis and micropinocytosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30(10):2022-2031, 2010.
39. Anzinger JJ, Chang J, Xu Q, Barthwal MK, Bohnacker T, Wymann MP, et al. Murine bone marrow-derived macrophages differentiated with GM-CSF become foam cells by PI3K γ -dependent fluid-phase pinocytosis of native LDL. *J Lipid Res* 53(1):34-42, 2012.
40. Kruth HS, Huang W, Ishii I, Zhang WY. Macrophage foam cell formation with native low-density lipoprotein. *J Biol Chem* 277(37):34573-34580, 2002.
41. Barthwal MK, Anzinger JJ, Xu Q, Bohnacker T, Wymann MP, Kruth HS. Fluid-phase pinocytosis of native low-density lipoprotein promotes murine M-CSF differentiated macrophage foam cell formation. *PLoS One* 8(3):e58054, 2013.
42. Buono C, Anzinger JJ, Amar M, Kruth HS. Fluorescent pegylated nanoparticles demonstrate fluid-phase pinocytosis by macrophages in mouse atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 119(5):1373-1381, 2009.
43. Csányi G, Feck DM, Ghoshal P, Singla B, Lin H, Nagarajan S, et al. CD47 and Nox1 Mediate Dynamic Fluid-Phase Macropinocytosis of Native LDL. *Antioxid Redox Signal* 26(16):886-901, 2017.
44. Reed MJ, Iruela-Arispe L, O'Brien ER, Truong T, LaBell T, Bornstein P, et al. Expression of thrombospondins by endothelial cells. Injury is correlated with TSP-1. *Am J Pathol* 147(4):1068-1080, 1995.
45. Yao W, Li K, Liao K. Macropinocytosis contributes to the macrophage foam cell formation in RAW264.7 cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 41(9):773-780, 2009.
46. Goldstein JL, Brown MS. Binding and degradation of low-density lipoproteins by cultured human fibroblasts. Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Biol Chem* 249(16):5153-5162, 1974.
47. Choi SH, Harkewicz R, Lee JH, Boullier A, Almazan F, Li AC, et al. Lipoprotein accumulation in macrophages via toll-like receptor-4-dependent fluid phase uptake. *Circ Res* 104(12):1355-1363, 2009.

Uso de estatinas en el atleta: ¿Mito o realidad?

Use of statins in the athlete: Myth or reality?

Dr. Walter Masson¹ Dr. Diego Iglesias,¹ Dra. Paula Stuart Presas¹

¹Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

La asociación entre la toxicidad muscular inducida por estatinas y la actividad física competitiva es controvertida. Si la miotoxicidad inducida por las estatinas aumentara con el ejercicio, podría limitar la recomendación de la actividad física en los sujetos dislipidémicos o favorecer un tratamiento hipolipemiente insuficiente en pacientes que realizan un ejercicio de mayor intensidad, como sucede en los atletas. Algunos autores sugieren que el ejercicio intenso realizado por los atletas puede exacerbar la lesión muscular resultante de la administración de estatinas. Por otro lado, los ejercicios crónicos de intensidad moderada, realizados antes de iniciar el tratamiento con estatinas, podrían atenuar los efectos nocivos y mejorar la función muscular. Otros autores concluyen que, si bien las estatinas podrían aumentar la incidencia de molestias musculares relacionadas con el ejercicio y, en algunos casos, aumentar las enzimas musculares, no reducen la fuerza muscular, la resistencia o el rendimiento general asociado con la actividad física. La información actual sobre el potencial impacto negativo de las estatinas sobre el desempeño de los atletas es escasa y con grandes limitaciones metodológicas. Por lo tanto, hasta no contar con estudios aleatorizados que analicen con mayor profundidad esta problemática, los atletas que utilicen estatinas deben continuar la terapia farmacológica durante la actividad física.

PALABRAS CLAVE: estatinas, atletas, miopatía

Abstract

The association between muscle toxicity induced by statins and competitive physical activity is controversial. If the myotoxicity induced by statins increases with exercise, it could limit the recommendation of physical activity in dyslipidemic subjects or favor an insufficient lipid-lowering treatment in patients who perform a more intense exercise, as happens in athletes. Some authors suggest that intense exercise performed by athletes can exacerbate muscle injury resulting from the administration of statins. On the other hand, chronic exercises, of moderate intensity, performed before starting treatment with statins, could attenuate the harmful effects and improve muscle function. Other authors conclude that while statins may increase the incidence of muscular discomfort related to exercise and, in some cases, increase muscle enzymes, they do not reduce muscle strength, endurance or overall performance associated with physical activity. The current evidence on the potential negative impact of statins on the performance of athletes is poor and with great methodological limitations. Therefore, until we have randomized studies that analyze this problem, athletes who use statins should continue pharmacological therapy during physical activity.

KEYWORDS: statins, athletes, myopathy

Recibido en abril de 2019 – Aceptado en mayo de 2019
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:
Walter Masson. e-mail: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

ESTATINAS Y MIOPATÍA

Las estatinas constituyen el grupo de fármacos hipolipemiantes más utilizados en nuestro país. Actúan inhibiendo la enzima 3-hidroxi-3-metilglutairil-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, con lo que disminuyen la formación de mevalonato

y, en consecuencia, reducen la síntesis hepática de colesterol.¹

Como todo fármaco, las estatinas pueden producir efectos adversos. Probablemente, la miopatía sea el efecto adverso más difundido en la comunidad médica (y en los pacientes) y, en cierto modo, la

situación más conflictiva.^{2,3} La miopatía incluye las mialgias (dolores musculares sin elevación de la creatinina fosfoquinasa [CPK]), la miositis (síntomas con elevación de la CPK) y la rabdomiólisis (valor de CPK > 10 veces el valor normal, con compromiso de la función renal).

Al analizar la información brindada por los ensayos clínicos, la incidencia de efectos adversos musculares en los sujetos tratados con estatinas fue similar al grupo placebo.⁴ El problema de los ensayos clínicos es que podrían seleccionar demasiado a la población (excluyendo a aquellos pacientes con factores de riesgo para miopatías) y, por lo tanto, subestimar la verdadera incidencia de efectos adversos musculares.

A diferencia de lo que ocurre en los grandes ensayos clínicos, en los registros la aparición de miopatía es mucho más frecuente (7%-29%).⁵⁻⁹ Sin embargo, la mayoría de los registros no tienen un grupo control para poder comparar los resultados y, como todos los estudios observacionales, no están exentos de sesgos y factores de confusión.

Sea cual fuera la verdadera incidencia de efectos adversos, la mayoría de ellos son leves, no comprometen clínicamente al paciente y, abordados correctamente, no cambian sustancialmente el tratamiento en la mayoría de los casos.

Otro punto para considerar en la incidencia de miopatía en un escenario “real” (fuera de los ensayos clínicos) es lo que se conoce como el efecto nocebo. A diferencia del efecto placebo, en el que la creencia en la eficacia de un fármaco mejora los síntomas de un paciente, el efecto nocebo ejerce una influencia negativa sobre el sujeto, quien se siente peor ante la expectativa de que un tratamiento pueda hacerle daño. Una reciente publicación, que analizó a los pacientes del estudio ASCOT-LLA, no informó un exceso de efectos adversos musculares relacionados con la toma de atorvastatina durante la fase aleatorizada y a ciego del estudio.¹⁰ Sin embargo, en la fase abierta (suspendido el enmascaramiento), los síntomas musculares fueron más frecuentes entre las personas que tomaban dichos fármacos, en comparación con el placebo. La explicación, al menos en parte, estaría dada por el efecto nocebo. La aparición de dicho efecto podría estar relacionada con la percepción inadecuada del paciente sobre el

uso de estatinas, basada en informes negativos de la prensa o la mala comprensión de los prospectos que acompañan las presentaciones farmacéuticas.^{11,12} Otro problema habitual al analizar la bibliografía es que tanto los registros como los estudios clínicos utilizan frecuentemente diferentes definiciones de “intolerancia a las estatinas”, y los resultados muchas veces no son comparables. En términos generales, la intolerancia a las estatinas se entiende como la incapacidad de continuar usando una estatina para reducir el riesgo cardiovascular, debido a la aparición de síntomas o anomalías del laboratorio atribuibles a la iniciación o titulación de la dosis.

En estudios preclínicos se ha demostrado que las estatinas reducen la función mitocondrial, mediante la atenuación de la producción de energía y la alteración de la degradación proteica muscular. Al bloquear la síntesis de colesterol en la fase inicial del proceso, las estatinas inhiben, a su vez, la producción de metabolitos importantes para el funcionamiento normal del miocito esquelético como la ubiquinona (coenzima Q10), los dolicoles y otros isoprenoides prenilados.¹³ Esta teoría se ve apoyada por el hecho de que los inhibidores de la escualeno reductasa (fármacos que inhiben la producción del colesterol sin afectar la producción de metabolitos isoprenilados) producen una reducción de la miotoxicidad en estudios *in vitro*.¹⁴

Sin embargo, si bien existe cierta evidencia sobre la disfunción mitocondrial como consecuencia de la deficiencia de la coenzima Q10,¹⁵ no pudo demostrarse que el suplemento con ubiquinona mejore la función muscular, lo que sugiere la participación de otros mecanismos.¹⁶ En este sentido, un reciente metanálisis de estudios aleatorizados tampoco pudo demostrar el beneficio de los suplementos con coenzima Q10 en la miotoxicidad inducida por estatinas.¹⁷

Ciertas situaciones predisponen a la toxicidad muscular de las estatinas¹⁸ (Tabla 1). Por ejemplo, la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo conocido para la aparición de miopatía por estatinas. Asimismo, algunos autores sugieren que los suplementos de vitamina D3 mejorarían los parámetros de fuerza muscular en los atletas, y hasta recomiendan administrar dichos suplementos cuando los niveles de vitamina D en sangre son muy

Tabla 1. Factores predisponentes para la aparición de miotoxicidad por estatinas.

Datos antropométricos	Edad > 80 años Mujeres Bajo peso corporal Origen asiático
Condiciones concomitantes	Infección aguda Hipotiroidismo Insuficiencia renal Politraumatismo Infección por VIH Trasplante cardíaco Diabetes mellitus Deficiencia de vitamina D Cirugía mayor Alcoholismo
Antecedentes	Enfermedades inflamatorias o defectos neuromusculares Antecedente de dolor muscular de origen desconocido Antecedente de elevación de CPK Antecedente de toxicidad muscular con hipolipemiantes

bajos (< 20 ng/ml).¹⁹ Sin embargo, es insuficiente la información que soporte la efectividad de los suplementos de vitamina D en el contexto de la miopatía por estatinas, a pesar de que muchos pacientes con síntomas musculares asociados con el uso de hipolipemiantes tienen concentraciones bajas de dicha vitamina en sangre.^{20,21}

¿Y el ejercicio? En este escenario, y fundamentalmente los atletas de alto rendimiento que realizan actividad física intensa, ¿podrían tener mayor predisposición a presentar miopatía por estatinas? Esto último no es un tema menor, ya que si la miotoxicidad inducida por las estatinas aumentara con el ejercicio, podría limitar la recomendación de actividad física en los sujetos dislipidémicos o favorecer un tratamiento hipolipemiente insuficiente en los pacientes que realizan ejercicio de mayor intensidad, como sucede con los atletas.

ESTATINAS Y EJERCICIO: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Según algunos autores, el daño mitocondrial causado por las estatinas, asociado con el aumento del requerimiento energético y el agotamiento del glucógeno debido al ejercicio, podría ser un factor de exacerbación.²² La activación de la vía de la proteína quinasa a través de los isoprenoides,

estimulada por la contracción muscular, podría ser otro mecanismo.

Un estudio realizado por Urso y colaboradores analizó la expresión genética ocho horas después de un ejercicio extremo en sujetos que recibieron 4 semanas de atorvastatina (80 mg/día) o placebo. Los resultados mostraron que las estatinas produjeron alteraciones significativas en los genes involucrados en la vía ubiquitina-proteasoma (UPP), relacionado con el catabolismo de las proteínas, la inflamación y la apoptosis.²³ Como limitación, dicha investigación no midió proteínas musculares, y, en consecuencia, no pudo analizar si los cambios en el ARN mensajero se asociaron con alteraciones funcionales. Sin embargo, estudios en animales sí han demostrado que la regulación positiva de los genes UPP se asociaron con aumentos en el catabolismo de las proteínas.²⁴

LA EVIDENCIA CLÍNICA

Con el ejercicio vigoroso es frecuente presentar dolor muscular tardío hasta 3 días después de la actividad física, y la CPK puede aumentar dentro de las 48 horas y no descender por hasta 7 días. Este fenómeno se acentúa con la edad y la falta de acondicionamiento físico.

Dado que la aptitud cardiorrespiratoria se asocia inversamente con el riesgo cardiovascular, de manera independiente del sexo y la terapia con estatinas,²⁵ es importante conocer la influencia de dichos fármacos sobre la actividad muscular de los atletas que buscan aumentar o mantener su condición física.

Datos preliminares sugirieron que el tratamiento con estatinas se asociaba con una reducción del 10% en la actividad física moderada.²⁶ Sin embargo, a pesar de tener en cuenta el historial médico y otros factores de confusión, se trató de un estudio prospectivo observacional que evaluó solo hombres mayores de 65 años. Otros ensayos que han evaluado el impacto sobre la actividad física de la terapia estatínica en la población general, en caminadores o en corredores amateurs no han logrado demostrar dichos hallazgos.²⁷⁻²⁹ Asimismo, en un gran análisis emparejado por puntaje de propensión el tratamiento con estatinas se asoció, tanto en hombres como en mujeres, con mejores equivalentes metabólicos en

una prueba de ejercicio gradual en cinta rodante.³⁰ Además, otro estudio informó que la interrupción por un corto período de la terapia con estatinas no alteró la capacidad aeróbica máxima ni la resistencia aeróbica en adultos físicamente activos de mediana edad, con pocas o ninguna molestia muscular previamente informada con dichos fármacos.³¹

Hace más de 20 años, un pequeño ensayo aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego evaluó el daño muscular durante el ejercicio en pacientes que recibían lovastatina. Se estudiaron 59 hombres sanos de entre 18 y 65 años, con niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) > 130 mg/dl a pesar del tratamiento dietario.³² Los sujetos se asignaron al azar para recibir lovastatina (40 mg/día) o placebo durante 5 semanas. Los participantes realizaron ejercicios en cinta, agregando luego flexiones de brazo. Luego de ajustar por las diferencias basales, los niveles de CPK fueron 62% y 77% más altos ($p < 0.05$) en el grupo de lovastatina, 24 y 48 horas después del ejercicio en cinta rodante. Otro estudio que evaluó la misma estatina no pudo demostrar dichos hallazgos luego del ejercicio en sujetos jóvenes (27-28 años), aunque el número de individuos evaluados fue muy reducido.³³

Otra investigación aleatorizada que evaluó a 79 pacientes que realizaron actividad física luego de 5 semanas de tratamiento con estatinas (atorvastatina 10 mg vs. 80 mg), comunicó que los valores de CPK y el dolor muscular aumentaron por encima de los niveles previos al ejercicio en todos los sujetos, aunque no hubo diferencias entre los grupos con dosis bajas o altas de estatinas.³⁴

Mikus y colaboradores examinaron los efectos de la simvastatina en los cambios en la capacidad cardiorrespiratoria (*fitness*) y en el contenido mitocondrial del músculo esquelético (actividad de la enzima citrato sintasa) en respuesta al ejercicio aeróbico.³⁵ Un total de 37 adultos sedentarios con sobrepeso u obesidad, con al menos 2 factores de riesgo de síndrome metabólico, fueron aleatorizados a recibir entrenamiento con ejercicios aeróbicos o ejercicio en combinación con simvastatina (40 mg por día). La aptitud cardiorrespiratoria aumentó en un 10% ($p < 0.05$) en respuesta al ejercicio, pero se vio afectada por la adición de simvastatina, que resultó en un aumento de solo 1.5%. Del mismo

modo, la actividad de la enzima citrato sintasa del músculo esquelético aumentó un 13% en el grupo de ejercicio y solo un 4.5% en el grupo de ejercicio combinado con estatinas.

Finalmente, Coen y colaboradores evaluaron a 31 sujetos hipercolesterolémicos y físicamente inactivos, a los cuales se asignó al azar para recibir rosuvastatina 10 mg (20 semanas) o rosuvastatina/ejercicio (programa combinado de entrenamiento de 3 días/semana entre las semanas 10 y 20).³⁶ No hubo un aumento sostenido anormal de la CPK o informes de mialgias después de la adición del entrenamiento con ejercicios al tratamiento con rosuvastatina.

La información proveniente de estudios que han sido específicamente realizados en atletas es más limitada. Un trabajo prospectivo austríaco evaluó la tolerancia a las estatinas durante 8 años en 22 atletas de elite (media de edad 24 años) que tenían diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (colesterol medio 336 mg/dl).³⁷ Solamente seis pacientes (27.3%) toleraron al menos una estatina. Tres de estos seis toleraron la primera estatina prescrita ya que no limitó el rendimiento deportivo. Cambiar la droga demostró que solo dos toleraron las cuatro o cinco estatinas examinadas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina). Los síntomas fueron similares entre las diferentes disciplinas deportivas y entre los tipos de estatinas, los cuales consistieron en dolor muscular, calambres y debilidad. Luego de interrumpir las estatinas, los síntomas desaparecieron en todos los atletas luego de tres semanas desde la suspensión farmacológica.

En otro estudio publicado, Parker y colaboradores evaluaron, antes de una maratón y después de esta, a 37 atletas que usaron estatinas por más de 6 meses, y los compararon con 43 sujetos pertenecientes a un grupo control.³⁸ Las muestras de sangre fueron tomadas un día antes y entre 1 y 24 horas después de la competencia. Dicho estudio puso de manifiesto que el nivel de CPK fue significativamente más elevado luego de la carrera en los sujetos que tomaban estatinas, en comparación con el grupo control, lo que sugiere que el ejercicio podría favorecer el daño muscular.

Recientemente, se publicó una encuesta para examinar la asociación entre el rendimiento de

natación y el uso de estatinas en 749 adultos nadadores (≥ 35 años).³⁹ El uso de estatinas no se asoció significativamente con la distancia nadada en 60 minutos de entrenamiento. El uso de estatinas tampoco afectó el número o la duración de las sesiones de natación por mes. Los autores concluyen que las estatinas no causaron la suficiente fatiga o dolor muscular para requerir una disminución en la duración o la intensidad de los entrenamientos.

Algunos investigadores sugieren que el ejercicio intenso realizado por los atletas puede exacerbar la lesión muscular resultante de la administración de estatinas.⁴⁰ Por otro lado, los ejercicios crónicos de intensidad moderada, efectuados antes de iniciar el tratamiento con estatinas, podrían atenuar los efectos nocivos y mejorar la función muscular. Otros autores concluyen que, si bien las estatinas podrían aumentar la incidencia de molestias musculares relacionadas con el ejercicio y, en algunos casos, aumentar las enzimas musculares, no reducen la fuerza muscular, la resistencia o el rendimiento general asociado con la actividad física.⁴¹

CONCLUSIÓN

En resumen, aunque las estatinas pueden potenciar ligeramente la lesión muscular durante el ejercicio, estos efectos son en gran parte bioquímicos y sin manifestaciones clínicamente relevantes. La información actual sobre el potencial impacto negativo de las estatinas sobre el desempeño de los atletas es escasa y con grandes limitaciones metodológicas. Por lo tanto, hasta no contar con estudios aleatorizados que analicen con mayor profundidad esta problemática, los atletas que utilicen estatinas deben continuar la terapia farmacológica durante la actividad física, ya sea durante los entrenamientos o las competiciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Veillard NR, Mach F. Statins: the new aspirin? *Cell Mol Life Sci* 59:1771-1786, 2002.
2. Brown WV. Safety of statins. *Curr Opin Lipidol* 19:558-562, 2008.
3. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 289:1681-1690, 2003.
4. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y,

Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 114:2788-2797, 2006.

5. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients-the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 19:403-414, 2005.

6. Buettner C, Rippberger MJ, Smith JK, Leveille SG, Davis RB, Mittleman MA. Statin use and musculoskeletal pain among adults with and without arthritis. *Am J Med* 125:176-182, 2012.

7. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding statin use in America and gaps in patient education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol* 6:208-215, 2012.

8. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Int Med* 158:526-534, 2013.

9. El-Salem K, Ababeneh B, Rudnicki S, Malkawi A, Alrefai A, Khader Y, et al. Prevalence and risk factors of muscle complications secondary to statins. *Muscle Nerve* 44:877-881, 2011.

10. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebocontrolled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 389:2473-2481, 2017.

11. Webster RK, Weinman J, Rubin GJ. A systematic review of factors that contribute to nocebo effects. *Health Psychol* 35:1334-1355, 2016.

12. Tobert JA, Newman CB. The nocebo effect in the context of statin intolerance. *J Clin Lipidol* 10:739-747, 2016.

13. Sirvent P, Mercier J, Lacampagne A. New insights into mechanisms of statin associated myotoxicity. *Curr Opin Pharmacol* 8:333-338, 2008.

14. Nihimoto T, Tozawa R, Amano Y, Wada T, Imura Y, Sugiyama Y. Comparing myotoxic effects of squalene synthase inhibitor, T91485, and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMGCoA) reductase inhibitors in human myocytes. *Biochem Pharmacol* 66:2133-2139, 2003.
15. Muraki A, Miyashita K, Mitsuishi M, Tamaki M, Tanaka K, Itoh H. Coenzyme Q10 reverses mitochondrial dysfunction in atorvastatin-treated mice and increases exercise endurance. *J Appl Physiol* 113:479-486, 2012.
16. Deichmann R, Lavie C, Andrews S. Coenzyme q10 and statin-induced mitochondrial dysfunction. *Ochsner J* 10:16-21, 2010.
17. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 90:24-34, 2015.
18. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FK, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 36:1012-1022, 2015.
19. Chiang CM, Ismael A, Griffis RB, Weems S. Effects of vitamin D supplementation on muscle strength in athletes: a systematic review. *J Strength Cond Res* 31(2):566-574, 2017.
20. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Rysz J, Muntner P, et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia - a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol* 178:111-116, 2015.
21. Laufs U, Filipiak KJ, Gouni-Berthold I, Catapano AL; SAMS expert working group. Practical aspects in the management of statin-associated muscle symptoms (SAMS). *Atheroscler Suppl* 26:45-55, 2017.
22. Meador B, Huey KA. Statin-associated myopathy and its exacerbation with exercise. *Muscle Nerve* 42:469-479, 2010.
23. Urso ML, Clarkson PM, Hittel D, Hoffman EP, Thompson PD. Changes in ubiquitin proteasome pathway gene expression in skeletal muscle with exercise and statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:2560-2566, 2005.
24. Hasselgren PO, Fischer JE. Muscle cachexia: current concepts of intracellular mechanisms and molecular regulation. *Ann Surg* 233:9-17, 2001.
25. Hung RK, Al-Mallah MH, Qadi MA, Shaya GE, Blumenthal RS, Nasir K, et al. Cardiorespiratory fitness attenuates risk for major adverse cardiac events in hyperlipidemic men and women independent of statin therapy: The Henry Ford Exercise Testing Project. *Am Heart J* 170:390-399, 2015.
26. Lee DS, Markwardt S, Goeres L, Lee CG, Eckstrom E, Williams C, et al. Statins and physical activity in older men: the osteoporotic fractures in men study. *JAMA Intern Med* 174:1263-1270, 2014.
27. Panza GA, Taylor BA, Thompson PD, Erhard L, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. The effect of atorvastatin on habitual physical activity among healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 48:1-6, 2016.
28. Bakker EA, Timmers S, Hopman MTE, Thompson PD, Verbeek ALM, Eijvogels TMH. Association between statin use and prevalence of exercise-related injuries: A cross-sectional survey of amateur runners in the Netherlands. *Sports Med* 47:1885-1892, 2017.
29. Williams PT, Thompson PD. Effects of statin therapy on exercise levels in participants in the National Runners' and Walkers' Health Study. *Mayo Clin Proc* 90:1338-1347, 2015.
30. Qureshi WT, Keteyian SJ, Brawner CA, Dardari Z, Blaha MJ, Al-Mallah MH. Impact of statin use on cardiorespiratory fitness in multi-racial men and women: The Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Int J Cardiol* 197:76-77, 2015.
31. Ballard KD, Mazur SM, Taylor BA, Thompson PD. Short-term cessation of statin therapy does not alter aerobic exercise performance in physically active middle-aged adults. *Phys Sportsmed* 44:63-67, 2016.
32. Thompson PD, Zmuda JM, Domalik LJ, Zimet

RJ, Staggers J, Guyton JR. Lovastatin increases exercised-induced skeletal muscle injury. *Metabolism* 46:1206-1210, 1997.

33. Reust CS, Curry SC, Guidry JR. Lovastatin use and muscle damage in healthy volunteers undergoing eccentric muscle exercise. *West J Med* 154:198-200, 1991.

34. Kearns AK, Bilbie CL, Clarkson PM, White CM, Sewright KA, O'Fallon KS, et al. The creatine kinase response to eccentric exercise with atorvastatin 10 mg or 80 mg. *Atherosclerosis* 200:121-125, 2008.

35. Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, Oberlin DJ, Naples SP, Fletcher J, et al. Simvastatin impairs exercise training adaptations. *J Am Coll Cardiol* 62:709-714, 2013.

36. Coen PM, Flynn MG, Markifski MM, Pence BD, Hannemann RE. Adding exercise training to rosuvastatin treatment: influence on serum lipids and biomarkers of muscle and liver damage. *Metabolism* 58(7):1030-1038, 2009.

37. Sinzinger H, O'Grady J. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *Br J Clin Pharmacol* 57:525-528, 2004.

38. Parker BA, Augeri AL, Capizzi JA, Ballard KD, Troyanos C, Gaggish AL, et al. Effects of statin on creatine kinase levels before and after a marathon run. *Am J Cardiol* 109:282-287, 2012.

39. Terpak K, Guthrie S, Erickson S. Statin use and self-reported swimming performance in US masters swimmers. *J Sports Sci* 33:286-292, 2015.

40. Bonfim MR, Oliveira AS, do Amaral SL, Monteiro HL. Treatment of dyslipidemia with statins and physical exercises: recent findings of skeletal muscle responses. *Arq Bras Cardiol* 104:324-331, 2015.

41. Noyes AM, Thompson PD. The effects of statins on exercise and physical activity. *J Clin Lipidol* 11:1134-1144, 2017.

Reglamento de publicaciones

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

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

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

SECCIÓN I

a) Tipo de estudios

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

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

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

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

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

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

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

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

b) Duplicación de una publicación

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

c) Privacidad de los pacientes

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

d) Autoría

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