

Revista Argentina de  
**LÍPIDOS**

Volumen 4 - Número 3 | AÑO 2020

**Respuesta inicial al tratamiento farmacológico en niños y adolescentes con hipercolesterolemia**

*Dra. Silvina Cuartas, Dra. María Pérez Torre, Dra. Marina Galizzi, Dr. Horacio Stinson*

**Nuevas perspectivas en el estudio de las alteraciones lipídicas en la enfermedad del hígado graso no alcohólico: consecuencias de la comunicación entre el hígado y el tejido adiposo**

*Dra. María Florencia Bermejo, Dra. Magalí Barchuk, Dr. Nahuel Fernandez Machulsky, Dra. Laura Schreier, Dra. Gabriela Berg*

**Recomendaciones sobre el uso de estatinas durante la pandemia por COVID-19**

*Dra. Mabel Nora Graffigna*

# 3

Volumen 4  
Año 2020

# Revista de la Sociedad Argentina de **LÍPIDOS**

## COMITÉ EDITORIAL

---

### *Directores*

Cafferata, Alberto  
Nogueira, Juan Patricio

### *Directores adjuntos*

Corral, Pablo  
Elikir, Gerardo  
Masson, Walter

### *Directores asociados*

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

### *Editores asociados*

Bañares, Virginia  
Berg, Gabriela  
Brites, Fernando

### *Editores internacionales*

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

**Revista Argentina de Lípidos**

Vol. 4 N° 3, año 2020

**Propietario Editor Responsable**

Sociedad Argentina de Lípidos

**Directores**

Cafferata, Alberto  
Nogueira, Juan Patricio

**Domicilio legal**

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

**ISSN**

2545-837X

**Edición:** Noviembre 2020  
Ciudad de Córdoba

**Editada por**

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Arias 2624 (C1429DXT)

Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Tel.: 54 11 4702 1011

[www.siic.salud.com](http://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 37 **Dr. Juan Patricio Nogueira**
- ARTÍCULO ORIGINAL 39 **Respuesta inicial al tratamiento farmacológico en niños y adolescentes con hipercolesterolemia**  
*Dra. Silvina Cuartas, Dra. María Pérez Torre, Dra. Marina Galizzi, Dr. Horacio Stinson*
- REVISIÓN 48 **Nuevas perspectivas en el estudio de las alteraciones lipídicas en la enfermedad del hígado graso no alcohólico: consecuencias de la comunicación entre el hígado y el tejido adiposo**  
*Dra. María Florencia Bermejo, Dra. Magalí Barchuk, Dr. Nahuel Fernandez Machulsky, Dra. Laura Schreier, Dra. Gabriela Berg*
- REVISIÓN 58 **Recomendaciones sobre el uso de estatinas durante la pandemia por COVID-19**  
*Dra Mabel Nora Graffigna*

## Estimados Lectores

---

En esta, nuestra tercera edición del cuarto volumen de la *Revista Argentina de Lípidos*, presentamos un artículo original y dos revisiones.

En el artículo original se analiza la respuesta a los hipolipemiantes clásicos en niños con hipercolesterolemia. De acuerdo con sus resultados, con ezetimibe se alcanzó el 81% de la meta de lipoproteínas de baja densidad (LDL), en tanto que con rosuvastatina la meta de LDL fue dependiente de la dosis. Este trabajo nos muestra que, en una población pediátrica de 10 a 16 años, el ezetimibe probablemente sea una opción eficaz.

Una primera revisión sobre las nuevas perspectivas en el estudio de las alteraciones lipídicas en la enfermedad del hígado graso no alcohólico, consecuencias de la comunicación entre el hígado y el tejido adiposo, nos muestra la complejidad del metabolismo de los ácidos grasos libres, el estrés del retículo endoplasmático en el hígado y la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), teniendo en cuenta que la hiperproducción de VLDL tiene lugar en las etapas iniciales de la enfermedad como un mecanismo de compensación con el fin de liberar el exceso de triglicéridos bajo la forma de VLDL de tipo 1; a medida que avanza la fibrosis hepática, disminuye su secreción por un fenómeno inflamatorio.

La segunda revisión trata sobre el uso de estatinas en tiempos de COVID-19, teniendo en cuenta los mecanismos inflamatorios e inmunomoduladores de las estatinas, así como la relación de los niveles de LDL en los estados inflamatorios.

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

**Dr. Juan Patricio Nogueira**  
*Director*



# Respuesta inicial al tratamiento farmacológico en niños y adolescentes con hipercolesterolemia

## Initial response to drug treatment in children and adolescents with hypercholesterolemia

Dra. Silvina Cuartas<sup>1</sup>, Dra. María Pérez Torre<sup>1</sup>, Dra. Marina Galizzi<sup>2</sup>, Dr. Horacio Stinson<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médica Pediatra. Experta en lípidos. Grupo Dislipidemias, Buenos Aires (Prevención, estudio e investigación de las dislipidemias infantiles)

<sup>2</sup> Médica Pediatra. Nutrición y diabetes infantil. Grupo Dislipidemias, Buenos Aires

<sup>3</sup> Médico Pediatra. Hospital Británico de Buenos Aires. Grupo Dislipidemias, Buenos Aires

### Resumen

**Introducción:** La hipercolesterolemia se asocia con mayor prevalencia de aterosclerosis. Los consensos internacionales avalan el uso de estatinas y ezetimibe en pacientes de 10 años en adelante.

**Objetivo:** Analizar los resultados en el corto plazo del tratamiento farmacológico en niños.

**Material y métodos:** Se incluyeron 23 pacientes (10 a 16 años) con colesterol total > 240 mg/dl y LDLc > 160 mg/dl que requirieron tratamiento farmacológico, de los cuales 12 fueron medicados con estatinas y 11 con ezetimibe. Se analizó la respuesta luego de tres meses, tomando como objetivo terapéutico un valor de LDLc < 130 mg/dl.

**Resultados:** El promedio de disminución del LDLc con ezetimibe fue de 30.9% (DE 18), mientras que con rosuvastatina varió con la dosis: 30.4% (DE 15) con 5 mg/día y 41.6% (DE 19) con 10 mg/día ( $p < 0.05$ ). En el primer control, nueve pacientes no alcanzaron el objetivo terapéutico, y en aquellos que alcanzaron la meta terapéutica los valores promedio de LDLc fueron 112.5 mg/dl con rosuvastatina y 117.5 mg/dl con ezetimibe. No se observaron efectos adversos.

**Conclusiones:** La efectividad de la rosuvastatina fue dependiente de la dosis. La monoterapia con ezetimibe alcanzó el objetivo terapéutico en el 81% de los pacientes con dosis mínima, y la disminución del LDLc fue similar a la conseguida con 5 mg de rosuvastatina. Si bien la muestra no es representativa de la población general y el número de pacientes tratados es pequeño, el ezetimibe resulta una opción de tratamiento en niños que debe ser considerada y controlada a largo plazo.

**PALABRAS CLAVE:** hipercolesterolemia, niños, tratamiento, estatinas, ezetimibe

### Abstract

**Introduction:** Hypercholesterolemia is associated with a higher prevalence of atherosclerosis. International consensus supports the use of statins and ezetimibe in patients  $\geq 10$  years of age.

**Objective:** To analyze the short-term results of children who required pharmacological treatment. **Material and methods:** 23 patients (10 to 16 years old) with TC > 240 mg/dl and LDLc > 160 mg/dl who required drug treatment are presented, of whom 12 were medicated with statins and 11 with ezetimibe. The response was analyzed after 3 months, taking LDLc < 130 mg/dl as the therapeutic objective.

**Results:** The mean decrease in LDLc with ezetimibe was 30.9% (SD 18) while with rosuvastatin the efficacy varied with the dose: 30.4% (SD 15) with 5 mg/d and 41.6% (SD 19) with 10 mg/d ( $p < 0.05$ ). In the first control, 9 patients did not reach the therapeutic goal and in those who did reach the therapeutic goal, the mean LDLc values were 112.5 mg/dl with rosuvastatin and 117.5 mg/dl with ezetimibe. No adverse effects were observed.

**Conclusions:** The effectiveness of rosuvastatin was dose dependent. Ezetimibe monotherapy reached the therapeutic goal in 81% of patients with the minimum initial dose and the decrease in LDLc was similar to that achieved with 5 mg of rosuvastatin. Although the sample is not representative of the general population and the number of patients treated is small, ezetimibe is a treatment option in children that must be considered and controlled in the long term.

**KEYWORDS:** hypercholesterolemia, children, treatment, statins, ezetimibe

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la principal causa de muerte en la población adulta en los países desarrollados. El proceso aterosclerótico comienza en la infancia y es progresivo durante toda la vida.<sup>1</sup> Los niveles de lípidos son el resultado de los factores genéticos y ambientales. El exceso de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) se acumula en las arterias produciendo aterosclerosis prematura. El diagnóstico y tratamiento desde la infancia mejoran el pronóstico de la enfermedad.<sup>2</sup>

El objetivo de este trabajo es revisar y compartir la experiencia registrada mediante el análisis de la tolerancia y la respuesta al tratamiento farmacológico en el corto plazo, en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional y retrospectivo realizado en un consultorio privado pediátrico de lípidos en la Ciudad de Buenos Aires, entre marzo de 2015 y marzo de 2020, mediante una evaluación comparativa de 23 niños y adolescentes que requirieron tratamiento farmacológico. Estos casos surgieron de un total de 227 pacientes pediátricos con hipercolesterolemia atendidos en el período mencionado, entre los que se preseleccionaron 49 pacientes con sospecha de hipercolesterolemia familiar heterocigota, por presentar niveles de colesterol total (CT) > 240 mg/dl y de LDLc > 160 mg/dl. Se excluyeron tres casos, asumidos como hipercolesterolemia de causa secundaria por hipotiroidismo, y 23 que respondieron adecuadamente a los cambios nutricionales.

En el momento de optar por la terapia farmacológica se consideraron los niveles lipídicos, los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana y la percepción familiar sobre el tratamiento farmacológico, que es un aspecto importante a tener en cuenta en pediatría. Los 23 pacientes que requirieron medicación presentaron valores de LDLc > 190 mg/dl persistentemente elevados (o  $\geq$  160 mg/dl con un factor de riesgo o dos de grado medio), sumado al antecedente de al menos uno de los padres con hipercolesterolemia (> 240 mg/dl),

con enfermedad cardiovascular prematura o sin ella (Tabla 1). Al momento de decidir el tratamiento farmacológico se denominó a los pacientes como AF1, quienes tenían antecedente de enfermedad cardiovascular prematura, y AF2, cuando solo registraban hipercolesterolemia en uno de los padres.

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con dislipidemias.

<b>Historia familiar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Enfermedad coronaria prematura (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, cirugía de <i>bypass</i> coronario, angioplastia con colocación de stent o sin ella) &lt; 55 años (hombres) &lt; 65 años (mujeres) en padres, abuelos, tíos o hermanos.</li><li>• Padres con colesterol total mayor 240 mg/dl (o dislipidemia conocida).</li></ul>
<b>Factores de riesgo alto</b> <p>HTA (requiere medicación) IMC &gt; percentil 97 Fumador</p> <p>Condiciones de riesgo alto: Diabetes tipo 1 y tipo 2, IRC, trasplante cardíaco, enfermedad de Kawasaki con aneurisma</p>
<b>Factores de riesgo moderado</b> <p>HTA (no requiere medicación) IMC percentil 95 a 97 HDLc &lt; 40 mg/dl</p> <p>Condiciones de riesgo moderado: lupus sistémico, artritis crónica juvenil, enfermedad de Kawasaki sin aneurisma, síndrome nefrótico e infección por VIH.</p>

HTA, hipertensión arterial; IMC, índice de masa corporal, HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; IRC, insuficiencia renal crónica; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.  
Referencias bibliográficas: 1, 2 y 5.

Después de la visita inicial, todos completaron una etapa previa de seis meses, como mínimo, de recomendaciones de actividad física y dieta hipolipemiante, con una intervención progresiva e individualizada para conseguir la optimización de los hábitos alimentarios.

Los datos obtenidos se agruparon en tres categorías según el fármaco y la dosis utilizada: tratados con rosuvastatina 5 mg/día (6 pacientes); con rosuvastatina 10 mg/día (6 sujetos), y 11 niños que recibieron 5 mg/día de ezetimibe. Se consideró un valor de LDLc < 130 mg/dl como objetivo terapéutico.

Se generó un registro en el que se consignaron: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), los antecedentes personales, familiares y el perfil lipídico básico: colesterol total, triglicéridos



(TG) y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), además de un registro ampliado que incluyó valores de apolipoproteína (apo) B y lipoproteína (Lp) a. Se calculó el colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no HDLc), que se obtiene restando al valor del CT el de HDLc; el LDLc fue calculado con la fórmula de Friedewald ( $LDLc = CT - [HDLc + TG/5]$ ).<sup>3</sup> Posteriormente, se evaluó el porcentaje de reducción de LDLc, CT y no HDLc (Tabla 2). Para la realización de las determinaciones de laboratorio se estableció un ayuno de 12 horas, con un estado metabólico estable y estilo de vida habitual. Se consideró una diferencia de dos meses como mínimo sin enfermedades infecciosas, metabólicas agudas o cirugías.<sup>4</sup>

Tabla 2. Características de la población, valores promedios y porcentajes de descenso con cada forma de tratamiento.

	Rosuvastatina 5 mg	Rosuvastatina 10 mg	Ezetimibe 5 mg
n = 23	6	6	11
Sexo	3V/3M	2V/4M	5V/6M
Media de edad	11.5	12.1	11.9
Rango edad	10-12	11-14	10-16
IMC			
< 85	5	5	6
85 a 97	1	-	3
> 97	-	1	2
LDLc	228 ± 40 mg/dl	239 ± 74 mg/dl	188 ± 37 mg/dl
CT	309 ± 43 mg/dl	295 ± 42 mg/dl	265 ± 40 mg/dl
No HDLc	255 ± 44 mg/dl	256 ± 77 mg/dl	204 ± 41 mg/dl
TG	122 ± 22 mg/dl	112 ± 33 mg/dl	128 ± 21 mg/dl
HDLc	48 ± 35 mg/dl	46 ± 30 mg/dl	49 ± 32 mg/dl
Antecedentes familiares			
AF1	5	4	2
AF2	1	2	9
apoB	122.5	136.6	120.1
Lp (a)	45.5	74.5	43.2
CPK	66.5	80.1	79.5

IMC, índice de masa corporal; AF1, antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura; AF2, sin antecedente familiar de enfermedad; CPK, creatina fosfoquinasa; CT, colesterol total; TG, triglicéridos; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; no HDLc, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad; apoB, apolipoproteína B; Lp(a), lipoproteína (a).

Para la evaluación de la tolerancia al tratamiento durante los primeros tres meses, los controles de seguimiento se realizaron cada 45 días e incluyeron el control antropométrico: peso, talla, IMC, control de cumplimiento dietario y farmacológico y control de posible toxicidad medicamentosa. Los perfiles lipídicos y bioquímicos se evaluaron antes y después del tratamiento. El primer control de laboratorio

se realizó luego de tres meses, con determinación de los valores de CT, HDLc, LDLc, TG, glucemia, hepatograma y creatina fosfoquinasa (CPK). La eficacia del tratamiento farmacológico se evaluó por el efecto sobre el porcentaje de disminución del LDLc.

Para el análisis estadístico se empleó el programa Epi-Info 6.04d para el manejo y análisis de los datos. Los resultados se expresan como media ± desviación estándar (DE) en las variables de distribución normal, y como mediana cuando la distribución no fue normal. Para las variables cualitativas se utilizaron intervalos de confianza del 95%. La significación estadística se estableció mediante la prueba de la *t* de Student y la prueba de chi al cuadrado. Las diferencias se consideraron significativas ante un valor de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

La media de edad de los 23 pacientes que se analizaron fue de 11.9 años, con un rango entre 10 y 16 años, con predominio femenino del 56.5% (Tabla 2). La eficacia se midió mediante el porcentaje de descenso del LDLc en el primer control, que fue del 30.9% (DE 18) en los pacientes que recibieron ezetimibe, mientras que en los tratados con rosuvastatina en dosis de 5 mg/día fue del 30.4% (DE 15), y con 10 mg/día, del 41.6% (DE 19) ( $p < 0.05$ ). El promedio global de descenso con rosuvastatina fue del 36% (DE 18) (Tabla 3).

Tabla 3. Valores promedios y porcentajes de disminución con cada forma de tratamiento.

	Rosuvastatina 5 mg	Rosuvastatina 10 mg	Ezetimibe 5 mg
LDLc			
Descenso en mg	60.5 ± 22 mg/dl	98.5 ± 30 mg/dl	60.5 ± 20 mg/dl
% de descenso	30.4 (± 15)	41.6 (± 20)	30.9 (± 10)
IC 95 %	14.8-45.9	21.1-62.1	18.8-42.8
CT			
Descenso en mg	69.5 ± 35 mg/dl	69.5 ± 40 mg/dl	76 ± 1 mg/dl
% de descenso	22.1 (± 9)	23 (± 12)	28.5 (± 5)
IC 95 %	12.1-32.7	10.8-35.1	24.9-32.1
No HDLc			
Descenso en mg	72 ± 37 mg/dl	116 ± 56 mg/dl	70 ± 22 mg/dl
% de descenso	32.8 (± 13)	43.8 (± 8)	34.5 (± 10)
IC 95 %	27.7-41.2	35.5-51.9	18.6-46.9

LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; CT, colesterol total; no HDLc, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad.

El porcentaje de descenso mínimo se observó con 5 mg/día de rosuvastatina (16.5%), mientras que con

10 mg/día se logró la reducción máxima, que fue del 47.9%. En el caso del ezetimibe, la disminución mínima fue del 18.6% y la máxima, del 44.3%.

Del total de los 23 pacientes medicados, 14 (61%) alcanzaron el objetivo terapéutico en el primer control. De los nueve que no lo consiguieron, la distribución fue la siguiente: dosis mínima de rosuvastatina, cinco niños; con rosuvastatina a 10 mg/día, 2 pacientes, y con ezetimibe, otros dos. Ambos tratamientos lograron disminuir el LDLc en forma estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). Entre quienes alcanzaron la meta terapéutica, los valores promedio de LDLc fueron de 112.5 mg/dl con rosuvastatina y 117.5 mg/dl con ezetimibe.

El 70% ( $n = 16$ ) de los pacientes presentaron peso adecuado, con IMC por debajo del percentil 85, el 17% ( $n = 4$ ) tenía sobrepeso y el 13% ( $n = 3$ ), obesidad. No se observó una diferencia significativa en la disminución del LDLc vinculada con el IMC, dado que el porcentaje de descenso fue del 32% en normopeso, del 31.71% con sobrepeso y del 32.2% con obesidad ( $p < 0.05$ ).

Los pacientes analizados corresponden a hipercolesterolemias monogénicas y poligénicas, con un valor elevado de apoB  $> 90$  mg/dl en todos los casos, de los cuales el 40% ( $n = 9$ ) presentaba, además, elevación de la Lp (a)  $> 50$  mg/dl.

La eficacia para disminuir el porcentaje de CT fue menor con respecto al LDLc para las tres opciones de tratamiento: 22.1% (DE 10) para rosuvastatina en dosis mínima; 23% (DE 12) con 10 mg/día (DE 28), y 5% (DE 5) para el ezetimibe. En cambio, la disminución del no HDLc fue la más efectiva de los tres parámetros analizados, y los porcentajes observados fueron: 32.8% (DE 13), 43.8% (DE 8) y 34.8% (DE 10) para los pacientes que recibieron rosuvastatina 5 mg/día, 10 mg/día y ezetimibe, respectivamente (Figura 1). La tolerancia de ambos fármacos fue adecuada, no se observaron efectos adversos y no se registraron síntomas digestivos ni dolores musculares. Los valores de CPK y de las enzimas hepáticas fueron normales.

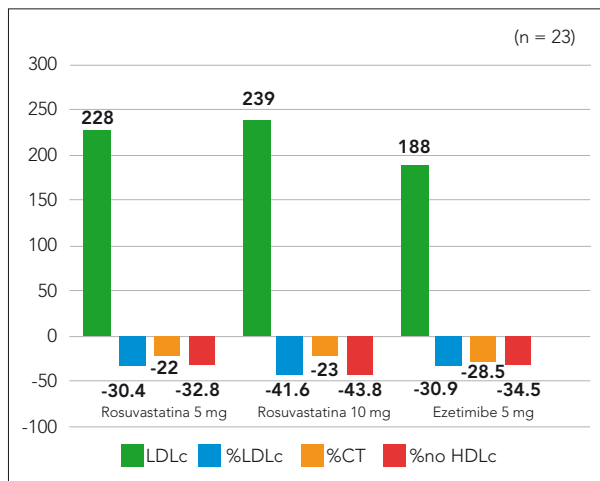


Figura 1. Porcentaje de disminución de cada parámetro analizado con cada tratamiento.

## DISCUSIÓN

En pediatría, el tratamiento de primera línea siempre debe comenzar con un cambio en el estilo de vida durante seis meses y, posteriormente, reevaluar el perfil lipídico, tal como se hizo con los 49 pacientes preseleccionados, de los cuales 23 (47%) respondieron adecuadamente a los cambios nutricionales.

El abordaje inicial incluye la notificación a los padres de los resultados alterados, destacando que cuando estos son explicados adecuadamente, es posible conseguir una motivación significativa cuyo objetivo será posponer lo máximo posible el inicio de la medicación. Esto permite generar condiciones adecuadas y un entorno favorable. Los consensos recomiendan aprovechar estos momentos para la alfabetización nutricional.<sup>1,5,6</sup>

En los pacientes con hipercolesterolemias persistentes, con valores de CT  $> 240$  mg/dl o LDLc  $> 160$  mg/dl, que son valores de corte para sospechar hipercolesterolemia familiar,<sup>7</sup> siempre se debe realizar una consulta especializada.<sup>2,4</sup> El tratamiento farmacológico debe ser considerado individualmente, con la adecuada evaluación de la relación riesgo-beneficio; diversos autores coinciden en iniciarlo a partir de los 10 años.<sup>5,6,8</sup> Es importante destacar que para comenzar tratamiento o avanzar

Tabla 4. Descenso porcentual de LDLc según la bibliografía consultada.

Autores y año (Ref. n°)	Estatinas	Autores y año (Ref. n°)	Ezetimibe (monodroga)
López Rodríguez 2009 <sup>22</sup>	20% y el 55%	Bruckert y col. 2003 <sup>23</sup>	18%-20%
Kusters y col. 2014 <sup>15</sup>	Hasta 40%	Moráis López y col. 2009 <sup>8</sup>	18%
Mata y col. 2015 <sup>16</sup>	Hasta 55%	Yeste y col. 2009 <sup>20</sup>	29%
Grundty y col. 2018 <sup>14</sup>	20-40%	Araujo y col. 2012 <sup>19</sup>	25.7%
Araujo y col. 2016 <sup>27</sup>	41.5%	Araujo y col. 2016 <sup>27</sup>	27.6%
Arroyo Díez y col. 2019 <sup>1</sup>	Hasta 40% Efecto dosis dependiente	Grupo ESC y EAS 2017 <sup>9</sup>	15%-20%
Corredor Andrés y col. 2020 <sup>11</sup>	18-45%	Arroyo y col. 2019 <sup>1</sup>	15%-20%

con el *screening* familiar en cascada ascendente, no es imprescindible realizar el estudio genético.

Es aceptado universalmente que la meta del tratamiento en pacientes pediátricos de 10 años en adelante con hipercolesterolemia es lograr un valor de LDLc < 130 mg/dl.<sup>6,9</sup> Por su parte, en niños de entre 8 y 10 años con valores iniciales muy elevados, se alcanza el objetivo logrando una reducción del 30% al 50% respecto de los niveles iniciales de LDLc.<sup>10,11</sup> Con las tres opciones terapéuticas, 14 pacientes (61%) lograron un nivel de LDLc inferior a 130 mg/dl en el primer control; no obstante, entre quienes estuvieron por encima de ese valor, seis alcanzaron una reducción del 30% al 50% del LDLc antes del tratamiento.

Las estatinas son el fármaco de primera elección en adultos, porque inhiben competitivamente la enzima limitante de la síntesis del colesterol endógeno (OH-metilglutaril CoA reductasa),<sup>5,6,9</sup> lo que estimula la producción de receptores de LDLc generando la disminución del LDLc. Son muy efectivas y, en general, bien toleradas,<sup>12</sup> pero la efectividad varía según la dosis y el tipo de estatina utilizada (Tabla 4). En los niños que recibieron rosuvastatina la respuesta fue dependiente de la dosis: 30.4% entre quienes recibieron 5 mg/día y 41.6% con 10 mg/día. Pero, a diferencia de los adultos, en quienes se recomienda comenzar con altas dosis, en pacientes pediátricos los distintos consensos<sup>5-7</sup> coinciden en comenzar con la dosis más baja, probar la tolerabilidad y ajustarla en los distintos controles hasta alcanzar al objetivo terapéutico.<sup>8,13</sup> No obstante, la rosuvastatina administrada en una dosis de 5 a 10 mg/día se considera un fármaco de “moderada intensidad” porque provoca un descenso del 20% al 40% del LDLc,<sup>14</sup> que coincide con la eficacia observada en este trabajo. Kusters y colaboradores han comunicado descensos del

40% en pacientes pediátricos,<sup>15</sup> mientras que Mata y su grupo han publicado reducciones mayores, de hasta el 55%.<sup>16</sup> Diversos autores coinciden y califican las estatinas como el fármaco de primera elección en hipercolesterolemias graves, con “grado de recomendación A” cuando los valores son compatibles con hipercolesterolemia familiar.<sup>11,16</sup>

En la actualidad, las estatinas están aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos y por la Agencia Europea del Medicamentos (EMA), en niños mayores de 10 años.<sup>11</sup> Es importante considerar que las estatinas se metabolizan utilizando el sistema enzimático citocromo P450 y tienen interacciones medicamentosas con fungicidas, eritromicina y macrólidos, entre otros.<sup>17,18</sup> Por lo tanto, al inicio del tratamiento, a cada uno de los padres de los pacientes que integran este trabajo se les entregó un listado con los medicamentos que no deben ser asociados con rosuvastatina y que, en caso de realizar una consulta por guardia, el médico interviniente debía ser informado. Es importante destacar que por ser teratogénicas están contraindicadas en el embarazo, por lo que es necesario realizar una adecuada anticoncepción en adolescentes.<sup>17,18</sup>

Estos pacientes con fuertes antecedentes son los que más se benefician recibiendo tratamiento farmacológico en forma temprana con estos fármacos.<sup>2,19</sup> Entre los 12 niños que fueron medicados con rosuvastatina, 10 pertenecían a la categoría que denominamos AF1, con diagnóstico probable de hipercolesterolemia familiar monogénica. Si bien las estatinas se consideran el tratamiento farmacológico de primera línea para niños y adolescentes con dislipidemias graves que no responden al tratamiento dietario, solo están aprobadas por la FDA para jóvenes con hipercolesterolemia familiar.<sup>1,16</sup> Ante esto, el

ezetimibe resulta una opción de abordaje alternativo como monoterapia en pacientes intolerantes a las estatinas o a las resinas, o con dislipidemias poligénicas moderadas o graves, que cumplen con criterios de medicación y no responden a los cambios de hábitos por un período considerable, de 6 a 12 meses.<sup>20,21</sup> Por esta razón, en 11 pacientes se decidió comenzar el tratamiento con ezetimibe, dado que existe suficiente experiencia y bibliografía que avala su indicación en pediatría.<sup>2</sup>

En décadas anteriores se utilizaron las resinas, pero han sido relegadas por mala tolerancia digestiva, baja adhesión al tratamiento y porque pueden interferir en la absorción de vitaminas liposolubles y minerales.<sup>22</sup> En 2003, Bruckert y colaboradores destacaron que disminuir la absorción de colesterol resulta un objetivo importante para controlar los niveles séricos.<sup>23</sup> Diversos autores han señalado que si bien el ezetimibe puede modificar la absorción de fitoesteroles,<sup>22,23</sup> esto no ocurre con las vitaminas liposolubles o con otros nutrientes,<sup>2,20,22</sup> lo cual es de suma importancia en pediatría. Esto ha dado lugar a que comience a ser utilizado en poblaciones pediátricas como monodroga, ya que basa su acción en disminuir la absorción del colesterol (tanto dietario como biliar) a nivel intestinal.<sup>8,11</sup> Actúa inhibiendo específicamente la proteína transportadora Niemann-Pick C1 Like 1, que regula el canal de entrada del colesterol al enterocito.<sup>24</sup> La menor captación de colesterol intestinal aumenta secundariamente la expresión y producción de receptores de LDLc,<sup>23-26</sup> lo que genera disminución del LDLc del 25% al 28% en pacientes pediátricos.<sup>19,27</sup> Como su acción se produce a nivel intestinal, no requiere absorción y solo el 10% de la droga tiene un efecto sistémico,<sup>2,15</sup> lo que contribuye a evitar los efectos generales. Kusters y colegas, en 2015, en un ensayo clínico a doble ciego, no observaron diferencias con respecto a los efectos adversos registrados entre el ezetimibe y el placebo, ni tampoco interacciones medicamentosas con las estatinas u otros fármacos estudiados.<sup>28</sup> Diversos autores destacan que el ezetimibe tiene un buen perfil de seguridad, con un escaso número de interacciones farmacológicas porque no se metaboliza a través del sistema citocromo P450.<sup>22,26</sup> Estudios publicados realizados en niños no observaron compromiso del crecimiento o del desarrollo sexual o madurativo,<sup>2,20,21</sup> y demostraron

que es un fármaco seguro y bien tolerado.<sup>2,8</sup> Se han descrito algunas reacciones adversas muy poco frecuentes, como síntomas gastrointestinales, diarrea, dolor abdominal, cefalea, miopatías y elevación de la CPK y de las enzimas hepáticas,<sup>11</sup> pero no fueron observadas en ninguno de nuestros pacientes analizados.

El ezetimibe está autorizado por la FDA y la EMA en niños a partir de los 10 años, al igual que en la Argentina, que está aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) a partir de esa edad;<sup>19</sup> disminuye los niveles de LDLc entre el 15% y el 20%.<sup>9,11</sup> Si bien generalmente se usa como coadyuvante del tratamiento con estatinas, para reducir las dosis o incrementar su eficacia, también puede emplearse en monoterapia.<sup>2</sup> La dosis inicial recomendada es de 5 a 10 mg/día,<sup>29</sup> administrada en una sola toma; Araujo y colaboradores proponen utilizar 5 mg en niños menores de 10 años y 10 mg por encima de esa edad,<sup>19</sup> mientras que otros autores mencionan 10 mg como la dosis habitual.<sup>22,30</sup> En todos los pacientes que integran este estudio se comenzó con la menor dosis (5 mg), y el 81% (9 de 11 pacientes) alcanzó el objetivo terapéutico luego de tres meses de medicación; posteriormente, solo se indicó el aumento de la dosis a 10 mg en los dos niños que no lograron niveles de LDLc < 130 mg/dl.

La efectividad observada con ezetimibe con dosis mínima inicial fue del 30.9% (DE 18), y resultó muy similar a la obtenida con 5 mg/día de rosuvastatina, que fue del 30.5% (DE 15), y superior a otros estudios en poblaciones pediátricas que utilizaron ezetimibe como monoterapia. Moráis López y colegas<sup>8</sup> registraron disminuciones del LDLc del 18%, Yeste y su equipo<sup>26</sup> encontraron un descenso del 29% en pacientes de entre 5 y 15 años, mientras que en nuestro país, en el Hospital Garrahan, Araujo y colegas han comunicado una eficacia del 25.7% (DE 12.3) y lo proponen como terapia de inicio en niños con hipercolesterolemias graves, para evaluar posteriormente la incorporación de una estatina si no se alcanza la meta terapéutica.<sup>19</sup> El mismo grupo de trabajo, en años posteriores, de acuerdo con sus estudios observacionales y de registro, concluye que las estatinas son más efectivas, pero el ezetimibe tiene menos toxicidad.<sup>2,27</sup>

Como hipótesis para la mayor eficacia observada en los pacientes presentados, con relación a otros trabajos, creemos que puede deberse a tres factores: a) que los 9 de los 11 pacientes presentaban antecedentes familiares correspondientes a la categoría que denominamos AF2, que excluye la presencia de enfermedad cardiovascular prematura, lo cual hace suponer que probablemente se tratase de hipercolesterolemias de origen poligénico; b) que haya existido mayor acatamiento de recomendaciones y optimización de la dieta por parte del grupo familiar, y c) que debido a la gran variabilidad interindividual en la absorción del colesterol, algunos de estos pacientes podrían ser hiperabsorbedores y, por lo tanto, más sensibles a la acción del ezetimibe.

Desde fines de la década de 1990 se conoce que, en líneas generales, el promedio de absorción es del 50% del colesterol ingerido, pero existe un 30% de personas cuya absorción es más elevada.<sup>31</sup> El rango de absorción varía entre el 20% y el 80%;<sup>24-31</sup> por otra parte, la ecuación de absorción no es lineal, ya que se han descrito interacciones que dependen del tipo de grasas consumidas y otros micronutrientes.<sup>32,33</sup>

La eficacia con el tratamiento farmacológico fue evaluada principalmente en tres parámetros: LDLc, CT y no HDLc, y el mayor porcentaje de descenso se observó a nivel del no HDLc con las tres opciones terapéuticas. Este parámetro resulta de gran utilidad porque es de fácil determinación, no requiere ayuno para su evaluación y, además, ha sido identificado como un predictor significativo de aterosclerosis, tanto en niños como en adultos.<sup>18</sup> Se considera una herramienta útil para identificar a los pacientes pediátricos con riesgo aumentado de presentar dislipidemias en la adultez,<sup>34</sup> permite mejorar la valoración del riesgo cardiovascular y definir la necesidad de intervención.<sup>35</sup> La mayor eficacia observada sobre el no HDLc responde al doble beneficio que generan ambos fármacos, que disminuyen el colesterol total y producen una elevación del HDLc, que en el caso de las estatinas puede llegar hasta el 10%,<sup>1,12</sup> y solamente alcanza del 1% al 5% con la utilización del ezetimibe como monodroga.<sup>22,23</sup> Ninguno de los pacientes estudiados recibió tratamiento combinado, porque en este

trabajo solo se analizó la respuesta al tratamiento en el primer control y con dosis iniciales. No obstante, la asociación de estatinas y ezetimibe se considera una recomendación de grado A<sup>16</sup> para los pacientes que no toleran dosis altas de estatinas, o en hiperlipidemias familiares graves cuando no se alcanzan los objetivos del tratamiento.

Entre las limitaciones de este estudio cabe mencionar que el diseño retrospectivo tiene desventajas con respecto a las observaciones de estudios prospectivos aleatorizados y a doble ciego, pero la presencia de parámetros de riesgo elevado en niños obliga éticamente a decidir la mejor opción posible y debilita la posibilidad de comparación con un grupo control que reciba un placebo. Además, la recolección retrospectiva de los datos hace que algunos parámetros a controlar resulten menos definidos o tengan un registro ocasional, como la consignación de reacciones adversas. No obstante, a pesar de esto, el trabajo aporta información sobre la tolerancia y la respuesta farmacológica en niños y adolescentes con hipercolesterolemia, ya que existen pocos estudios en la población pediátrica que evalúen la acción del ezetimibe.

En los últimos años se ha registrado un aumento de la información disponible sobre el uso de fármacos hipolipemiantes en pacientes pediátricos, y en líneas generales faltan datos de estudios a largo plazo. Son ampliamente conocidos los beneficios del tratamiento temprano en prevención cardiovascular, principalmente en la población de riesgo; no obstante, no resulta sencillo el uso prolongado de medicación desde la infancia y ha sido objeto de gran controversia en el mundo pediátrico.<sup>36,37</sup> Aunque existe cierto nivel de consenso sobre las indicaciones y el seguimiento, todavía no se cuenta con recomendaciones generalizadas, pero es unánime que optimizar el estilo de vida permite mejorar los resultados, al igual que el control de los factores de riesgo cardiovascular, y que el tratamiento farmacológico tiene indicaciones precisas. Es importante tener en cuenta, e incluir, la actitud de los padres y la percepción familiar sobre la conducta terapéutica, lo cual ayudará a mejorar la adhesión.<sup>8,16</sup>

## CONCLUSIONES

La efectividad de la rosuvastatina fue dependiente de la dosis y la mayor eficacia se observó con 10 mg de rosuvastatina. No obstante, los consensos pediátricos internacionales recomiendan comenzar con la menor dosis necesaria.

La monoterapia con ezetimibe logró alcanzar el objetivo terapéutico en la mayoría de los casos con una dosis inicial mínima, y la disminución del LDLc fue mayor que en otros estudios publicados. Si bien la muestra no es representativa, el ezetimibe resulta una opción válida de tratamiento en niños, que debe ser considerada y controlada a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arroyo Díez FJ, Romero Albillos JA, López Valero GN. Dislipemias en edad pediátrica. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 1:125-140, 2019.
2. Araujo MB. Hipercolesterolemia familiar. Enfoque desde la pediatría. *Medicina Infantil XXVI*:287-295, 2019.
3. Elikir G, Araujo M. Dislipidemias en niños y adolescentes. En: Villariño J, Lorenzatti A. *Lipidología: presente y futuro. Del metabolismo y la biología vascular, a la práctica clínica*. Buenos Aires: Ediciones Médicas del Sur; 2013. Pp. 192-224.
4. Cook C, Elizari A, Galindo E, Giunta G, Guinot M, Huerín M, et al. Consenso de Prevención Cardiovascular en la Infancia y la Adolescencia. Área de Consensos y Normas. *Arch Argent Pediatr* 117(Supl 6):205-242, 2019.
5. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents. Report, Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary. *Pediatrics* 128(5):213-256, 2011.
6. Comité de Nutrición de la Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre manejo de las dislipidemias en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 113(2):177-186, 2015.
7. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Schreier L, Corral P, Aimone D, et al. Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre hipercolesterolemia familiar. Elaborado por la Sociedad Argentina de Lípidos 1-51, 2014.
8. Moráis López A, Lama RA, Dalmau Serra J. Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. *An Pediatr (Barc)* 70:488-496, 2009.
9. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), European Atherosclerosis Society (EAS) sobre el tratamiento de las dislipemias. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol* 70(2):115.e1-115.e64, 2017.
10. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, De Groot E, et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 381:1547-1556, 2019.
11. Corredor Andrés B, Güemes M, Muñoz Calvo MT. Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: cribado, diagnóstico y tratamiento. *Pediatr Integral XXIV*(3):166-173, 2020.
12. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 7,7:CD006401, 2017.
13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskina KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 290:140-205, 2019.
14. Grundy S, Stone N, Bailey A, Beam C, Birtcher K, Blumenthal R, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: executive summary. 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.
15. Kusters DM, Avis HJ, De Groot E, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 312:1055-1057, 2014.
16. Mata P, Alonso R, Ruiz A, González-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria* 47(1):56-65, 2015.
17. Tapia Ceballos I, Picazo Angelín B, Ruiz García C. Uso de estatinas durante la infancia. *An Pediatr (Barc)* 68(4):385-392, 2008.
18. Gambetta J, Araujo M, Chiesa P. Dislipemias en la edad pediátrica. Importancia del diagnóstico y

- tratamiento precoces. *Rev Urug Cardiol* 34:313-323, 2019.
19. Araujo M, Botto P, Massa C. Uso de ezetimibe en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en niños y adolescentes. *An Pediatr (Barc)* 77(1):37-42, 2012.
  20. Yeste D, Chacón P, Clemente M, Albisu M, Gussinyé M, Carrascosa A. Ezetimibe as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 22:487-492, 2009.
  21. Clauss S, Wai KM, Kavey RE, Kuehl K. Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. *J Pediatr* 154:869-872, 2009.
  22. López Rodríguez I. Tratamiento farmacológico de las dislipemias. *SEMERGEN* 35(Supl 3):38-47, 2009.
  23. Bruckert E, Giral P, Tellier P. Perspectives in cholesterol-lowering. *Circulation* 107:3124-3128, 2003.
  24. Civeira F, Baila-Rueda L, De Castro-Orós I, Mateo-Gallego R, Cenarro A. Novedades en el metabolismo lipídico. *Nefrología Sup Ext* 4(4):9-17, 2013.
  25. Barja S, Cordero M, Baeza C, Hodgson B. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en niños y adolescentes: Recomendaciones de la Rama de Nutrición de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatr* 85 (3): 367-377, 2014.
  26. Carretero Colomer M. Ezetimibe. Inhibidor selectivo de la absorción del colesterol. *OFFARM* 24(3):106-108, 2005.
  27. Araujo MB, Pacce MS. A 10-year experience using combined lipid-lowering pharmacotherapy in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 29(11):1285-1291, 2016.
  28. Kusters DM, Caceres M, Coll M, Cuffie C, Gagné C, Jacobson MS, et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 166:1377-1484, 2015.
  29. Van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagné C, Shi G, et al. Efficacy and Safety of Coadministration of Ezetimibe and Simvastatina in Adolescents with Heterozygous familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 52:1421-1429, 2008.
  30. Filippatos T, Mikhailidis D. Lipid-lowering drugs acting at the level of the gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 15(5):490-516, 2009.
  31. Bosner SM, Lange LG, Stenson WF, Ostlund RE Jr. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotopic tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res* 40:302-308, 1999.
  32. Oriondo Gates R, Bernui Leo I, Valdivieso Izquierdo L, Estrada Menacho E. Relación entre colesterol dietario, consumo de huevo y perfil lipídico en adultos aparentemente sanos, según grupos de edad. *An Fac Med* 74(1):27-30, 2013.
  33. Reyna GS, Valenzuela R, Villanueva M. Acción de flavonoides sobre la conversión de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga a partir de ácidos grasos esenciales. *Rev Chil Nutr* 45(2):153-162, 2018.
  34. Ruminska M, Czerwonogrodzka A, Pyrzak B. Evaluation of usefulness of non-HDLc in children and adolescents with abdominal obesity. *Ped Pol* (1):1-5, 2010.
  35. Cuartas S, Pérez Torre M. Evaluación comparativa entre el colesterol no-HDL y el colesterol-LDL en niños y adolescentes. *Rev Cubana Pediatr* 89(1), 2017.
  36. Lamaida N, Capuano E, Pinto L, Capuano E, Capuano R, Capuano V. The safety of statin in children. *Acta Paediatr* 102(9):857-862, 2013.
  37. De Ferranti S, Ludwig DS. Storm over statins - the controversy surrounding pharmacologic treatment of children. *N Engl J Med* 359:1309-1312, 2008.

# Nuevas perspectivas en el estudio de las alteraciones lipídicas en la enfermedad del hígado graso no alcohólico: consecuencias de la comunicación entre el hígado y el tejido adiposo

## *New perspectives in lipid disorders evaluation in non alcoholic fatty liver disease: consequences of liver and adipose tissue cross-talk*

Dra. María Florencia Bermejo<sup>1</sup>, Dra. Magalí Barchuk<sup>1</sup>, Dr. Nahuel Fernandez Machulsky<sup>1</sup>, Dra. Laura Schreier<sup>1</sup>, Dra. Gabriela Berg<sup>1,2</sup>

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

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

### Resumen

Definida por la presencia de esteatosis en hepatocitos en ausencia de otras causas de enfermedad hepática crónica, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la afección hepática más frecuente en la población adulta alrededor del mundo. Está asociada principalmente con la presencia de obesidad, y está identificada como un factor de riesgo para distintas entidades clínicas, como la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. La hipertrigliceridemia, con acumulación de remanentes lipoproteicos, es la característica saliente de la dislipidemia de esta afección; sin embargo, los mecanismos implicados no están completamente esclarecidos.

Debido a la preeminencia de la EHGNA, su asociación con la enfermedad cardiovascular y la actual investigación de nuevos actores en la dislipidemia relacionada, esta revisión se propone actualizar los mecanismos subyacentes a esta última, enfocándose en la comunicación existente entre dos órganos protagónicos de este acto: el hígado y el tejido adiposo. Nos explayaremos acerca del papel de distintos mediadores de dicha comunicación, como son los reguladores de las enzimas lipolíticas y las vesículas extracelulares, entre otros. El protagonismo de estos nuevos mediadores abre el camino hacia el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas o su utilización como posibles biomarcadores de la enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** EHGNA, tejido adiposo, remanentes lipoproteicos, lipoproteína lipasa, vesículas extracelulares, miARN, apolipoproteínas, ANGPTL

### Abstract

Defined by the presence of steatosis in hepatocytes, in the absence of other causes of chronic hepatic diseases, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most frequent hepatic pathology in the adult population worldwide. It is associated with obesity, and identified as well as a risk factor for different pathologies, such as type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Hypertriglyceridemia and remnant lipoproteins accumulation is the main feature of this pathology, yet the underlying mechanisms are not completely identified.

Given the importance of NAFLD, its association with cardiovascular diseases and the emerging research about new actors involved in the development of hypertriglyceridemia, this review aims to provide an update in the underlying mechanisms of dyslipidemia, focusing on the cross-talk between two protagonic tissues: hepatic and adipose tissue. The role of different mediators of this cross-talk, such as lipolytic enzymes regulators and extracellular vesicles, are reviewed as well. The crucial contribution of these new mediators sheds light on the development of new therapeutic alternatives or their use as biomarkers in the pathology.

**KEYWORDS:** NAFLD, adipose tissue, remnant lipoproteins, lipoprotein lipase, extracellular vesicles, miRNA, apoproteins, ANGPTL



## INTRODUCCIÓN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la enfermedad hepática crónica más común en el mundo, afecta hasta el 25% de la población adulta, con mayor prevalencia en las personas obesas y diabéticas, alcanzando hasta 50% y 22%, respectivamente.<sup>1</sup>

La EHGNA se define por la presencia de esteatosis, en al menos el 5% de los hepatocitos, en ausencia de otras causas de enfermedad hepática crónica y/o de esteatosis, como consumo de alcohol mayor de 20 g/día, uso prolongado de medicación esteatogénica o trastornos monogénicos hereditarios; por lo tanto, el diagnóstico de esta enfermedad es un diagnóstico por exclusión.<sup>2</sup>

La EHGNA abarca un amplio espectro histológico, desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la cual se caracteriza por la presencia de lesión hepatocitaria (balonización), con fibrosis o sin ella.<sup>3</sup> Si bien un alto porcentaje de pacientes con esteatosis simple no presentan formas

graves de la enfermedad, la esteatohepatitis puede progresar tanto a cirrosis como a insuficiencia hepática o hepatocarcinoma celular. La falta de biomarcadores para diagnosticar las diferentes etapas de la EHGNA mediante estrategias no invasivas es, por el momento, un desafío dentro de la comunidad científica, en la que la biopsia hepática es el método de referencia (*gold standard*) diagnóstico a nivel global.<sup>2</sup> La necesidad de facilitar el tamizaje y el diagnóstico de esta afección ha conducido a la propuesta de alternativas secundarias a la biopsia en la práctica clínica; una revisión muy reciente profundiza en estas propuestas.<sup>4</sup>

Dado el papel crucial del hígado en el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, la frecuente presencia de EHGNA en individuos con obesidad refleja un factor de riesgo para muchas enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2 (DBT2),<sup>5</sup> y otros trastornos extrahepáticos como la enfermedad renal crónica y diversas neoplasias malignas. Esta evidencia permite pensar la EHGNA como un trastorno metabólico multisistémico.

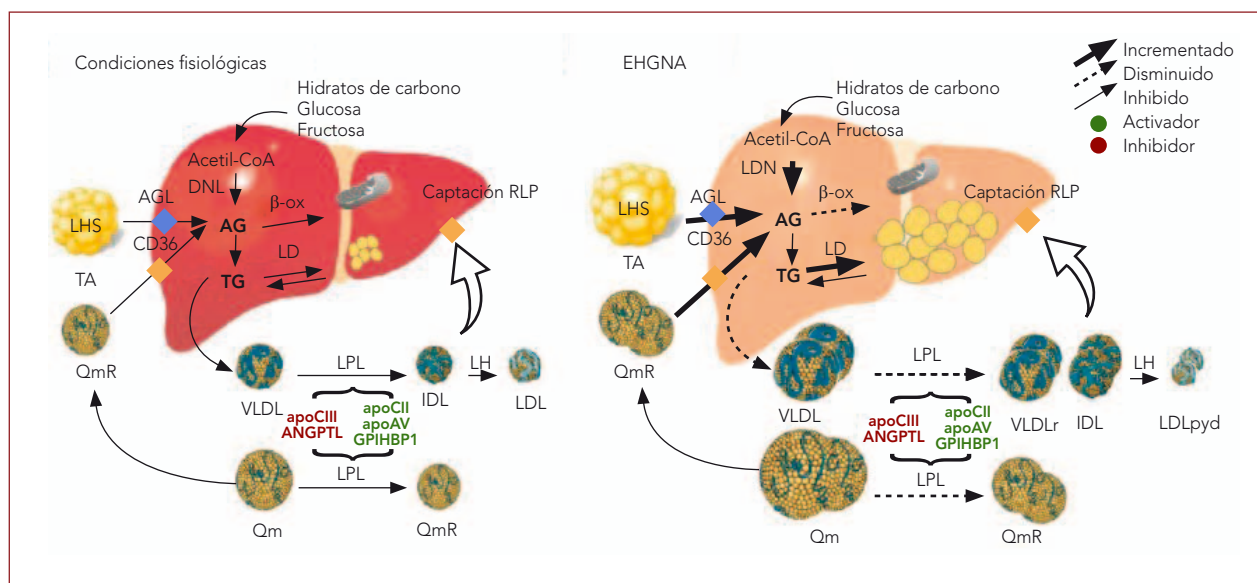


Figura 1. Metabolismo lipídico y mecanismos subyacentes a la dislipidemia de la EHGNA.

A. En condiciones fisiológicas, el ingreso de AG al hígado proveniente de los QmR y la lipólisis del TA se encuentra compensado con el catabolismo a nivel mitocondrial y su salida como TG en las VLDL. Estos procesos se equilibran con la acumulación de TG dentro de las LD, que proveen la mayor parte de sustrato para la síntesis de las VLDL. Las enzimas lipolíticas ajustan finamente su actividad de acuerdo con el tejido y con el estado de ingesta-ayuno mediante el balance entre sus activadores e inhibidores.  
 B. En la EHGNA, el TA insulinorresistente experimenta lipólisis exacerbada, lo que provoca mayor flujo de AGL hacia el hígado. Este presenta insulinorresistencia selectiva, en la que coexisten tanto gluconeogénesis como LDN. En este contexto, la esteatosis hepática resulta de la acumulación de AG como TG mediante la disminución en la β-oxidación mitocondrial, el aumento en la captación de RLP y la disminución de la salida de TG en las VLDL. El exceso de lípidos se acumula dentro de LD, de tipo macrovesicular, producto de su coalescencia por la inestabilidad asociada con cambios en su perfil fosfolipídico. El catabolismo de LPL sobre los QmR y las VLDL enriquecidas en TG disminuye, causando hipertrigliceridemia. El grado de contribución que tienen los reguladores de la actividad de LPL, muchos de ellos de síntesis hepática, en la EHGNA aún se encuentra en estudio.

AG, ácidos grasos; AGL, ácidos grasos libres; ANGPTL, proteínas similares a las angiopoyetinas; apoAV, apoproteína AV; apoCII, apoproteína CII; apoCIII, apoproteína CIII; β-ox, β-oxidación mitocondrial; CD36, transportador de AG; EHGNA, enfermedad de hígado graso no alcohólico; GPIHBP1, *glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1*; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDN, lipogénesis de novo; LD, gotas lipídicas; LDL, lipoproteínas de baja densidad; LDLpyd, LDL pequeñas y densas; LH, lipasa hepática; LHS, lipasa hormonosensible; LPL, lipoproteína lipasa; Qm, quilomicrones; QmR, quilomicrones remanentes; RLP, remanentes lipoproteicos; TA, tejido adiposo; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; VLDL-R, lipoproteínas de muy baja densidad remanentes.

Dentro del espectro de afecciones asociadas con la EHGNA, una de las más estudiadas es la enfermedad cardiovascular (ECV);<sup>6</sup> la mayoría de los estudios observacionales asocian la morbimortalidad de la EHGNA con esta causa. Sin embargo, en vista de estudios recientes de aleatorización mendeliana, la evidencia es controvertida,<sup>7</sup> por lo que no se puede aseverar si la EHGNA representa un mero epifenómeno en el marco del riesgo cardiovascular tradicional o un actor activo e independiente en el desarrollo de la misma.

Tradicionalmente se consideraba la EHGNA como la manifestación hepática del síndrome metabólico (SM), debido a su alta asociación con obesidad abdominal, DBT2, hipertensión y dislipidemia aterogénica. Esta última se caracteriza por la presencia de hipertrigliceridemia, acumulación de remanentes lipoproteicos (RLP), niveles disminuidos de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y predominio de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a esta dislipidemia no se encuentran completamente dilucidados y nuevos factores emergentes han sido propuestos para explicarlos.

Dada la relevancia actual de la EHGNA y su clara asociación con la ECV, el objetivo de la presente revisión es realizar una actualización sobre los mecanismos subyacentes a la hipertrigliceridemia característica de esta enfermedad, profundizando en el papel de la comunicación entre el hígado y el tejido adiposo, y el protagonismo de los actores emergentes en este diálogo.

## FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo subyacente para la aparición y progresión de la EHGNA es complejo y multifactorial. Se han formulado diferentes teorías que condujeron inicialmente a la hipótesis de los dos “hitos”. De acuerdo con esto, la acumulación hepática de lípidos secundaria al estilo de vida sedentario, la dieta alta en grasas, la obesidad y la resistencia a la insulina (RI), actúan como el primer golpe, sensibilizando al hígado a más agresiones. El “segundo golpe” activa las cascadas inflamatorias y la fibrogénesis.<sup>8</sup> Sin embargo, rápidamente se hizo evidente que este punto de vista es demasiado simplista y, en consecuencia, una hipótesis de

impactos múltiples ha sustituido a la anterior, en la que diversos factores paralelos actúan de forma insidiosa y sinérgica en individuos genéticamente predispuestos.<sup>9</sup>

En ambos casos, la RI es uno de los factores clave, dando como resultado, en el hígado, un aumento de la lipogénesis *de novo* (LDN), y en el tejido adiposo (TA), una alteración en la lipólisis y en la producción de adipocitoquinas proinflamatorias.<sup>10</sup> Como consecuencia, se produce un aumento del flujo de ácidos grasos libres (AGL) al hígado, los cuales se acumulan en forma de triglicéridos (TG). Paralelamente, aumenta la lipotoxicidad por niveles altos de AGL y otros metabolitos lipídicos, con la consecuente disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y producción de especies reactivas de oxígeno.<sup>9</sup>

La visión actual considera también el impacto de factores como la flora intestinal alterada, que conduce al aumento en la absorción de AGL y en los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias como la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>9</sup> A su vez, el contenido de grasa y el ambiente inflamatorio hepático podrían verse alterados en personas genética o epigenéticamente predispuestas.

## El papel del tejido adiposo

En los individuos en los que se establece un desequilibrio en el aporte energético en forma crónica, el TA sufre un proceso de remodelamiento para mejorar su capacidad de almacenamiento mediante hipertrofia e hiperplasia.<sup>11,12</sup> Si estos procesos no se acompañan de una correcta angiogénesis, los adipocitos sufren hipoxia, necrosis, infiltración, inflamación y alteración en el perfil de adipocitoquinas, generando *metainflamación*, que se desarrolla gradualmente sin resolución.<sup>13</sup> Este proceso se ve incrementado con la participación de otros tipos celulares presentes en el TA inflamado, principalmente macrófagos de tipo proinflamatorio (M1). Debido a la alteración en las vías de señalización que provoca la cascada inflamatoria, entre otros factores, los adipocitos son resistentes a la insulina, lo que provoca una lipólisis exacerbada, principalmente a expensas de la mayor actividad de la lipasa hormonosensible, promoviendo el flujo de AGL hacia sitios ectópicos, sobre todo el hígado. Un

papel fundamental en la interacción entre el TA y el hígado es llevado a cabo por mediadores derivados del TA, como la leptina y la adiponectina. Esta última actúa principalmente como sensibilizante a la insulina y antiinflamatoria; su concentración disminuida en pacientes con obesidad tiene impacto directo en el deterioro de la función hepática y en la dislipidemia de los pacientes con EHGNA.<sup>14</sup>

## LA COMUNICACIÓN ENTRE EL HÍGADO Y EL TEJIDO ADIPOSO EN LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

Los componentes de la dislipidemia aterogénica que acompañan a la EHGNA no son fenómenos aislados, sino que se encuentran metabólicamente relacionados de una forma muy estrecha, y resultan de una compleja interacción, principalmente entre el hígado y el TA.

Más allá del indiscutible papel aterogénico de las LDL, hoy en día es reconocido el papel de las lipoproteínas ricas en TG (LRT) y sus remanentes como factores de riesgo que contribuyen a la aparición de ECV.<sup>15</sup> En este sentido, el papel de los TG plasmáticos y la medida del colesterol asociado con LRT ha cobrado gran interés en la predicción del riesgo aterogénico residual de los pacientes con DBT2 y EHGNA,<sup>16</sup> dada su permanencia elevada, aun luego de tratamientos farmacológicos destinados a disminuir el colesterol asociado con LDL.<sup>17</sup>

El aumento de LRT y sus remanentes en la circulación de los pacientes con EHGNA es el resultado tanto de una sobreproducción hepática como de un catabolismo disminuido.

La acumulación de TG intrahepáticos depende, en parte, de la oferta de AGL a los hepatocitos, siendo esta acumulación dependiente de la dosis.<sup>18</sup> Estos AGL provienen principalmente de la lipólisis del TA y, en menor medida, de la hidrólisis de quilomicrones (Qm), la captación de RLP mediante receptores específicos, y la LDN. Esta última contribuye, aproximadamente, solo al 5% de los AG contenidos en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).<sup>19</sup> Sin embargo, en la hiperinsulinemia característica del estado de RI, este proceso se ve estimulado conjuntamente con una disminución de la beta oxidación. En el estado

posprandial, este proceso, así como el aumento en la captación hepática de RLP, se ve incrementado,<sup>19</sup> contribuyendo significativamente a la acumulación de TG intrahepáticos en la EHGNA.

En condiciones fisiológicas, el exceso de grasa se almacena en gotas lipídicas o "*lipid droplets*" (LD); estos orgánulos funcionan como depósitos energéticos y, a la vez, protegen a las células de la lipotoxicidad.<sup>20</sup> Las LD de mayor tamaño se han hallado en hígado y TA,<sup>21</sup> de manera que estas LD macrovesiculares son la marca distintiva de la esteatosis hepática. Estas proveen la mayoría de los TG para la síntesis y el ensamblaje de las VLDL, en un complejo proceso de cesión de lípidos entre orgánulos en el que intervienen numerosas proteínas y de cuya regulación dependería el balance entre el almacenamiento y la secreción de lípidos hepáticos.<sup>20</sup> Tanto las LD como las VLDL se caracterizan por ser sintetizadas a partir del retículo endoplasmático, por tener un *core* de lípidos neutros y estar rodeadas por fosfolípidos y proteínas específicas asociadas con su superficie.<sup>21</sup> El contenido relativo de distintos fosfolípidos es uno de los factores que podría determinar, por un lado, la coalescencia de las LD, y por otro, la degradación parcial de VLDL dentro del hepatocito, resultando en una disminución en su secreción y la consiguiente esteatosis hepática.<sup>20</sup>

En estas circunstancias, en la EHGNA, el proceso de síntesis de VLDL es complejo, y en lugar de responder linealmente al contenido hepático de TG, suele observarse una meseta (*plateau*), responsable de una capacidad disminuida de exportar TG-VLDL.<sup>22</sup> Se ha descrito la producción de partículas grandes y ricas en TG como alternativa para la secreción de lípidos por parte del hígado, principalmente en EHGNA sin fibrosis.<sup>14</sup> Sin embargo, a medida que avanza el grado de fibrosis, las VLDL presentan menor masa y contenido de TG, probablemente consecuencia de la menor eficiencia en la síntesis de la lipoproteína,<sup>15</sup> asociado con el efecto inhibitorio de la insulina sobre la síntesis de apolipoproteína (apo) B.<sup>23</sup>

Sin embargo, la sobreproducción de partículas enriquecidas en TG solo explica una pequeña parte de la variación en la trigliceridemia de los pacientes con EHGNA,<sup>19</sup> mientras que el camino catabólico de las lipoproteínas explica aproximadamente

un 50%. En este sentido, un catabolismo alterado de las LRT es el principal determinante de la hipertrigliceridemia en pacientes obesos e insulinoresistentes con EHGNA.<sup>19</sup>

### ¿Cuál es la respuesta del TA en este escenario?

El TA adquiere su papel protagónico en los mecanismos que llevan a la dislipidemia, y es manifiesta su comunicación con el hígado.

Tanto los TG exógenos como endógenos, contenidos en Qm y VLDL, respectivamente, son hidrolizados por la enzima lipoproteína lipasa (LPL), es entonces esta la principal responsable del catabolismo de estas LRT. La LPL se expresa en numerosos tejidos, y presenta niveles muy altos en el TA.<sup>24</sup> El resultado de la acción de la LPL sobre las LRT da como productos AGL y remanentes lipoproteicos, y está regulada por la acción de la insulina. Se ha demostrado que, en situaciones de RI, la expresión y actividad de esta enzima se encuentra disminuida, tanto en la circulación<sup>25,26</sup> como en el TA y el miocardio,<sup>12</sup> lo que contribuiría al menor catabolismo de las LRT y, en consecuencia, a la hipertrigliceridemia y acumulación de RLP. La actividad de esta enzima y su efecto final sobre el catabolismo de las LRT en los pacientes con EHGNA será el resultado del comportamiento de sus reguladores en esta enfermedad.

La interacción entre el hígado y el TA en la síntesis y el catabolismo de las LRT en los pacientes con EHGNA es aún más compleja, y no totalmente esclarecida. En este sentido, numerosos factores podrían ser propuestos como mediadores de este diálogo.

## LOS MEDIADORES DE LA COMUNICACIÓN HÍGADO-TA: LOS REGULADORES DE LAS LIPASAS

La actividad de la LPL es el resultado de una fina regulación que resulta del equilibrio entre moduladores positivos y negativos. Entre los primeros cabe destacar la apoAV y la apoCII, y la proteína *glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1* (GPIHBP1); entre los reguladores negativos se destacan las proteínas similares a las angiopoyetinas (ANGPTL) y la apoCIII.

En qué medida influye cada uno de estos actores en la actividad de LPL en la EHGNA, es aún motivo de estudio.

### Apolipoproteínas (apoCII/apoCIII/apoAV)

Las apoC son polipéptidos pequeños que circulan formando parte de Qm, VLDL y HDL, y participan activamente de su metabolismo.

La principal función de la apoCII es promover la actividad de LPL en la hidrólisis de los TG de VLDL y Qm para almacenamiento o utilización; esta apolipoproteína es un factor necesario para la actividad enzimática.<sup>27</sup>

Por otra parte, la apoCIII, de síntesis principalmente hepática y en menor medida intestinal, es un inhibidor bien conocido de la actividad de LPL y se propone como un factor de riesgo cardiovascular emergente. Se ha informado que la apoCIII promueve la hipertrigliceridemia al obstaculizar la captación hepática de los RLP, a través del receptor LRP1,<sup>19</sup> y por otro lado, favorecer la síntesis y secreción de VLDL.<sup>28</sup>

La sobreexpresión de apoCIII en modelos murinos promueve la aparición de esteatosis hepática, independientemente del tipo de dieta,<sup>29</sup> mientras que se ha reportado una disminución concomitante de apoCIII y TG plasmáticos en pacientes con EHGNA y obesidad bajo dietas restringidas en hidratos de carbono.<sup>30</sup> Se propone entonces que la actividad final de la LPL resultaría del equilibrio entre la relación apoCII/apoCIII.<sup>27</sup>

La apoAV es una apolipoproteína de síntesis hepática, asociada en la circulación con HDL y VLDL, con un papel fundamental en el metabolismo de los TG. Se ha demostrado *in vitro* que la apoAV se vincula con el activador de LPL GPIHBP1, facilitando la hidrólisis llevada a cabo por la enzima sobre las LRT.<sup>31</sup> Por otro lado, esta apolipoproteína podría estar relacionada con el metabolismo lipídico intracelular de los TG, a partir de su asociación con LD, demostrada en líneas celulares.<sup>32</sup> En este sentido, la apoAV participaría en el ensamblaje y estabilidad de las LD, así como en el almacenamiento y la secreción de TG hepatocitarios, encontrándose aumentada en estados de obesidad y RI.<sup>33</sup> Explorando esta

relación entre apoAV y la secreción de TG desde el hígado, estudios en roedores demostraron que la sobreexpresión de apoAV reduce la secreción de TG mediada por VLDL, no así la de apoB, lo que resulta en la formación de partículas de VLDL más pequeñas, sin afectar su número.<sup>34</sup>

En vista de lo complejo que resulta el papel de esta apolipoproteína, estudios *in vitro* demostraron recientemente que la sobreexpresión de apoAV en líneas de hepatocitos insulinoresistentes, previene la aparición y progresión de RI mediante la regulación de distintos genes.<sup>35</sup> Sin embargo, todavía no está claro si la apoAV participa activamente en la fisiopatología de la enfermedad o si solo es un mero biomarcador de la acumulación de TG en el hígado.<sup>36</sup>

### ANGPTL

Las ANGPTL 1-8 pertenecen a una familia de glucoproteínas de secreción que comparten su arquitectura molecular; sin embargo, llevan a cabo diferentes funciones fisiológicas. En el metabolismo lipídico se destaca la función de ANGPTL 3, ANGPTL 4 y ANGPTL 8 con un patrón específico de tejido, variando su expresión frente a condiciones de ingesta-ayuno, lo que permite direccionar el flujo de AG para su almacenamiento u oxidación, respectivamente.<sup>37</sup> La ANGPTL 3 y la ANGPTL 8 son de producción hepática e inducidas por la ingesta; ambas modularían principalmente los niveles de TG circulantes, a partir de la inhibición de LPL y la consecuente disminución en la depuración (*clearance*) de Qm y VLDL. Se ha reportado que ANGPTL 3 induce lipólisis en el TA, liberando AGL y glicerol, con el consiguiente incremento del aporte de estos hacia el hígado, contribuyendo así a la esteatosis hepática. Por su parte, la ANGPTL 4 no solo presenta producción hepática, sino también en otros tejidos, entre ellos el TA.<sup>38</sup> De esta forma, su acción puede ser no solamente endocrina, sino también autocrina sobre el tejido que la produce. Además de su conocido rol en la inhibición de la actividad de LPL,<sup>38</sup> la ANGPTL 4 previene la captación de TG en el TA durante el ayuno y estimula

la lipólisis, permitiendo la movilización de los AG hacia otros tejidos para su utilización como fuente de energía.<sup>37,38</sup>

Con referencia al comportamiento de estas proteínas en la EHGNA, se ha demostrado que los niveles de ANGPTL 8 se correlacionan positivamente con el contenido lipídico hepatocelular, de manera independiente de la presencia de obesidad y del índice HOMA-IR, lo que podría posicionarla como un nuevo predictor de gravedad en esta enfermedad,<sup>39</sup> hallándose asociada con la incidencia de esta última.<sup>40</sup>

Por otra parte, los niveles séricos de ANGPTL 3 en pacientes con EHGNA se han vinculado con estadios avanzados de la enfermedad y el grado de RI de los pacientes, evaluado a partir del índice HOMA-IR.<sup>41</sup>

Si bien aún no existe evidencia sobre el papel de la ANGPTL 4 en la EHGNA, no debe descartarse su contribución a la hipertrigliceridemia en estos pacientes, dado su rol en la modulación negativa de la LPL en el TA.

### GPIHBP1

La proteína GPIHBP1 es una molécula expresada en numerosos tejidos, entre los que se destacan músculo esquelético, cardíaco y TA, y presenta un patrón de expresión similar al de LPL,<sup>24</sup> y altamente vinculado con el equilibrio energético y el metabolismo lipídico.<sup>42</sup> La GPIHBP1 funciona como transportador de LPL desde el compartimento basolateral del endotelio hacia el lumen, donde lleva

Tabla 1. MicroARN estudiados en la EHGNA asociados con el metabolismo lipídico.

	miR-122	miR-34a	miR-33a miR-33b	miR-21
Expresión	Hepática (70%)	Hepática (débil)	Hepática	Hepática suprimida en condiciones fisiológicas
Actividad relacionada	Captación AG Lipogénesis β-oxidación	β-oxidación	Eflujo COL Lipogénesis β-oxidación	Captación AG Lipogénesis β-oxidación Inflamación
Detección	EHGNA EHNA	EHNA	EHGNA EHNA	EHNA
Utilidad	Biomarcador	Biomarcador	Blanco terapéutico	

Alteraciones de miR-122, miR-33, miR-34a, miR-34b y miR-21, tanto de expresión como de actividad, contribuyen a la aparición y progresión de la EHGNA a estadios más graves. Se indican los miR vinculados con la esteatosis hepática en la EHGNA, con las funciones en el metabolismo lipídico, sin ser las únicas reportadas.

a cabo su función de lipasa. A su vez, se propone a la GPIHBP1 como un factor necesario para la actividad de LPL, junto a la apoCII, dado que contribuye a la actividad de la enzima, reduciendo por un lado la tasa de inactivación espontánea de su dominio catalítico, e impidiendo, por el otro, la inhibición de LPL por ANGPTL 3 y ANGPTL 4.<sup>42</sup>

Dado que hasta la fecha no se ha profundizado en el estudio del comportamiento de la GPIHBP1, particularmente en la EHGNA, y considerando su papel crucial en el metabolismo lipídico, resulta de especial interés su evaluación en esta enfermedad, con el fin de conocer su función como mediador de la comunicación entre el hígado y el TA y como potencial blanco terapéutico.

### **EHGNA Y OTROS ELEMENTOS REGULADORES (microARN Y VESÍCULAS EXTRACELULARES)**

La EHGNA está asociada con una completa reprogramación de los mecanismos fisiológicos involucrados en el metabolismo hepático, lo que resulta en la desregulación de vías de señalización y expresión génica. Surgen como objeto de estudio innovadores elementos como los microARN (miARN) y las vesículas extracelulares (VE).

Entre los primeros se destacan los indicados en la Tabla 1, involucrados en el metabolismo lipídico y estudiados como posibles biomarcadores del grado de progresión de la EHGNA.<sup>43</sup>

Por otra parte, las VE son estructuras membranosas, sintetizadas en todos los tipos celulares y liberadas al espacio extracelular, pudiéndose encontrar en diferentes fluidos biológicos. Mediante su carga, que consiste en lípidos, proteínas y material genético (mARN, miARN, ADN, entre otros), pueden proporcionar comunicación entre los diferentes tipos celulares y entre órganos, creando una red que permite mantener la homeostasis. La carga de las VE refleja el estado de la célula de origen en el momento de la liberación, a la vez que tiene la capacidad de regular las funciones celulares.

Es reconocido su rol en la fisiopatología de varias afecciones hepáticas, incluida la EHGNA, a partir de cambios cuantitativos y cualitativos, lo que brinda oportunidades y desafíos en su evaluación como

biomarcadores, dianas terapéuticas o vehículos para la administración farmacológica.<sup>44</sup>

Tanto la EHGNA como la EHNA se caracterizan no solo por un aumento de VE circulantes, sino también por cambios en su composición asociados con lipotoxicidad, promoción de esteatohepatitis y fibrosis.<sup>44</sup> Reciente evidencia sugeriría que las VE derivadas de hepatocitos cargados de TG podrían influir en la señalización en otros órganos, como el TA, favoreciendo la adipogénesis y la remodelación del tejido.<sup>45</sup>

Los cambios dinámicos de la generación de VE en condiciones patológicas y la accesibilidad para medirlos y analizarlos en muestras biológicas las convierten en buenos candidatos para ser utilizados como biomarcadores de enfermedades. La accesibilidad relativa de las pruebas y la capacidad de realizar mediciones repetidas a lo largo del tiempo podrían facilitar el diagnóstico temprano, el seguimiento de enfermedades y el desarrollo de la medicina personalizada. Además, el perfeccionamiento de las técnicas que permiten el aislamiento y la caracterización en profundidad de las cargas de VE podría conducir a la identificación de perfiles moleculares específicos de la enfermedad, proporcionando amplias oportunidades para que las VE se utilicen como biomarcadores no invasivos adecuados, restando aún la estandarización de los procesos para su análisis.<sup>44</sup>

### **UN ENFOQUE LIPIDÓMICO DE LA EHGNA**

El estudio de las especies lipídicas individuales, más allá de su concentración, ha recibido especial atención en los últimos años, dadas las propiedades bioactivas que presentan. En este sentido, la EHGNA no ha sido la excepción.

Un trabajo muy reciente ha abordado el uso de las diferentes *ómicas* en el estudio de la fisiopatología de la EHGNA, así como en las perspectivas diagnósticas y terapéuticas.<sup>46</sup> Entre estas, la lipidómica, como estudio de todas las especies lipídicas celulares o circulantes, reviste gran importancia y es una de las más analizadas en esta afección.

Se han demostrado cambios en el lipidoma hepático de pacientes con EHGNA, que incluyen aumento

en el contenido de AG saturados, colesterol y esfingolípidos, entre otros, con disminución en el contenido de AG insaturados, especialmente omega 3.<sup>47</sup> Mientras que el contenido de AG saturados se incrementa con la gravedad del cuadro,<sup>46</sup> la acumulación de especies bioactivas, como fosfolípidos o lisofosfolípidos, ha demostrado tener efectos deletéreos, como la estimulación de la liberación de VE que desencadenan procesos proinflamatorios,<sup>48</sup> inducción de la apoptosis, disminución de la secreción de VLDL y formación de LD alteradas.<sup>49</sup> Se ha demostrado, además, un incremento de ceramidas en el hígado de pacientes con EHGNA, induciendo RI,<sup>47</sup> hepatotoxicidad y fibrosis.<sup>50</sup> Este último hallazgo se encuentra en concordancia con los trabajos de Mucinski y colaboradores,<sup>51</sup> quienes demostraron menor contenido de ceramidas y diglicéridos en las VLDL aisladas de pacientes insulinoresistentes con mayor contenido de TG intrahepáticos, lo que sugiere, entonces, una acumulación intrahepática de estos lípidos, en parte responsables de la lipotoxicidad.<sup>51</sup>

El estudio del lipidoma hepático y circulante en la EHGNA ha permitido a numerosos grupos de investigación desarrollar modelos que, incluyendo entre sus variables las especies lipídicas más importantes y los parámetros bioquímicos circulantes, permiten no solamente diferenciar los pacientes con EHGNA de los sanos, sino también diferenciar los diversos espectros de la enfermedad, con sensibilidad y especificidad aceptables.<sup>46</sup>

Finalmente, numerosos fármacos aún en desarrollo buscan, entre otros efectos beneficiosos, a nivel tanto hepático como sistémico, modular el lipidoma del hepatocito, disminuyendo las concentraciones de lípidos deletéreos con el fin de mejorar la EHGNA.<sup>46</sup>

## CONCLUSIONES

La alta prevalencia de la EHGNA y su indiscutible asociación con la ECV hacen imperativo conocer los mecanismos subyacentes y los actores involucrados, tanto en esta asociación como en la progresión de la enfermedad. En el contexto de la visión actual de la fisiopatología de la EHGNA, el protagonismo de factores como VE, miARN y lípidos bioactivos debe ser contemplado con el fin de clarificar puntos clave en la evolución de la enfermedad. Sumada a

estos últimos, la comunicación entre el hígado y el TA es fundamental en los fenómenos mencionados, y los mediadores de este diálogo, implicados en la aparición de la hipertrigliceridemia característica, deben ser motivo de estudio de trabajos futuros, con el objetivo de esclarecer la complejidad de la EHGNA. Finalmente, hasta la fecha no existe un consenso sobre la acción terapéutica adecuada a seguir en pacientes con EHGNA. Según el ClinicalTrial.gov del *National Health Institute* (en su actualización de agosto de 2020), existen 99 estudios farmacológicos en desarrollo en distintas fases (f1 a f4). Teniendo esto en cuenta, y el emergente papel de los mediadores abordados en la presente revisión, no deben descartarse estos últimos como posibles blancos terapéuticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *AASLD* 64(1):73-84, 2016.
2. EASL-EASD-EASO. Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 64:1388-1402, 2016.
3. Brunt EM. Pathology of fatty liver disease. *Mod Pathol* 20(1):S40-S48, 2007.
4. Graffigna MN. Actualización en el diagnóstico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Rev Arg de Lípidos* 3(1):16-30, 2019.
5. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14(1):32-42, 2017.
6. Lonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism* 65(8):1136-1150, 2016.
7. Lauridsen BK, Stender S, Kristensen TS, Kofoed KF, Køber L, Nordestgaard BG, et al. Liver fat content, non-alcoholic fatty liver disease, and ischaemic heart disease: Mendelian randomization and meta-analysis of 279 013 individuals. *Eur Heart J* 39(5):385-393, 2018.
8. Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci* 15:8591-638, 2014.
9. Tilg H, Adolph TE, Moschen AR. Multiple parallel hits hypothesis in NAFLD. Revisited After a Decade. *Hepatology* 2020.

10. Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 13(4):545-563, 2009.
11. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 121(6):2094-2101, 2011.
12. Barchuk M, Miksztowicz V, Zago V, Cevey A, López G, Goren N, et al. Endothelial lipase is an alternative pathway for fatty acid release from lipoproteins: evidence from a high fat diet model of obesity in rats. *Lipids* 53(10):993-1003, 2018.
13. Caputo T, Gilardi F, Desvergne B. From chronic overnutrition to metaflammation and insulin resistance: adipose tissue and liver contributions. *FEBS Lett* 591(19):3061-3088, 2017.
14. Lucero D, Miksztowicz V, Gualano G, Longo C, Landeira G, Álvarez E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: Influence of liver fibrosis stages on characteristics of very low-density lipoproteins. *Clin Chim Acta* 473:1-8, 2017.
15. Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 28(4):300-307, 2017.
16. Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and myocardial infarction in normal weight, overweight, and obese individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem* 64(1):219-230, 2018.
17. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 59(11):2298-2307, 2016.
18. Azzu V, Vacca M, Virtue S, Allison M, Vidal-Puig A. Adipose tissue-liver cross talk in the control of whole-body metabolism: implications in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 158(7):1899-1912, 2020.
19. Björnson E, Adiels M, Taskinen MR, Borén J. Kinetics of plasma triglycerides in abdominal obesity. *Curr Opin Lipidol* 28(1):11-18, 2017.
20. Seebacher F, Zeigerer A, Kory N, Kraemer N. Hepatic lipid droplet homeostasis and fatty liver disease. *Semin Cell Dev Biol* 2020, disponible en <https://doi.org/10.1016/j.semdb.2020.04.011>
21. Gluchowski NL, Becuwe M, Walther TC, Farese RV Jr. Lipid droplets and liver disease: from basic biology to clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14(6):343-355, 2017.
22. Mato JM, Alonso C, Nouredin M, Lu SC. Biomarkers and subtypes of deranged lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 25(24):3009-3020, 2019.
23. Choi SH, Ginsberg HN. Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 22(9):353-363, 2011.
24. Dallinga-Thie GM, Franssen R, Mooij HL, Visser EM, Hassing HC, Peelman F, et al. The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight. *Atherosclerosis* 211(1):1-8, 2010.
25. Miksztowicz V, Schreier L, McCoy M, Lucero D, Fassio E, Billheimer J, et al. Role of SN1 lipases on plasma lipids in metabolic syndrome and obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34(3):669-675, 2014.
26. Barchuk M, Nagasawa T, Murakami M, López G, Baldi J, Miksztowicz V, et al. The antagonistic behavior of GPIHBP1 between EAT and circulation does not reflect lipolytic enzymes levels in the tissue and serum from coronary patients. *Clin Chim Acta* 510:423-429, 2020.
27. Wolska A, Dunbar RL, Freeman LA, Ueda M, Amar MJ, Sviridov DO, et al. Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. *Atherosclerosis* 267:49-60, 2017.
28. Yao Z. Human apolipoprotein C-III - a new intrahepatic protein factor promoting assembly and secretion of very low density lipoproteins. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 12(2):133-140, 2012.
29. Paiva AA, Raposo HF, Wanschel AC, Nardelli TR, Oliveira HC. Apolipoprotein CIII overexpression-induced hypertriglyceridemia increases nonalcoholic fatty liver disease in association with inflammation and cell death. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Europe PMC, 2017, disponible en <https://europepmc.org/article/med/28163820>.
30. Mardinoglu A, Wu H, Björnson E, Zhang C, Hakkarainen A, Räsänen SM, et al. An integrated understanding of the rapid metabolic benefits of a carbohydrate-restricted diet on hepatic steatosis in humans. *Cell Metab* 27(3):559-571.e5, 2018.
31. Gin P, Yin L, Davies BS, Weinstein MM, Ryan RO, Bensadoun A, et al. The acidic domain of GPIHBP1 is important for the binding of lipoprotein lipase and chylomicrons. *J Biol Chem* 283(43):29554-29562, 2008.



32. Shu X, Ryan RO, Forte TM. Intracellular lipid droplet targeting by apolipoprotein A-V requires the carboxyl-terminal segment. *J Lipid Res* 49(8):1670-1676, 2008.
33. Forte TM, Ryan RO. Apolipoprotein A5: extracellular and intracellular roles in triglyceride metabolism. *Curr Drug Targets* 16(12):1274-1280, 2015.
34. Schaap FG, Rensen PC, Voshol PJ, Vrins C, Van der Vliet HN, Chamuleau R, et al. ApoAV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride (VLDL-TG) production and stimulating lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG hydrolysis. *J Biol Chem* 279(27):27941-27947, 2004.
35. Zhao W, Liu Y, Liao X, Zhao S. The role of overexpressed apolipoprotein AV in insulin-resistant hepatocytes. *Biomed Res Int*, 2020, disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/3268505>.
36. Sharma V, Ryan RO, Forte TM. Apolipoprotein A-V dependent modulation of plasma triacylglycerol: a puzzlement. *Biochim Biophys Acta* 1821(5):795-799, 2012.
37. Zhang R. The ANGPTL3-4-8 model, a molecular mechanism for triglyceride trafficking. *Open Biol* 6(4):150272, 2016.
38. Dijk W, Kersten S. Regulation of lipid metabolism by angiotensin-like proteins. *Curr Opin Lipidol* 27(3):249-256, 2016.
39. Hong BS, Liu J, Zheng J, Ke W, Huang Z, Wan X, et al. Angiotensin-like protein 8/betatrophin correlates with hepatocellular lipid content independent of insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease patients. *J Diabetes Investig* 9(4):952-958, 2018.
40. Lee YH, Lee SG, Lee CJ, Kim SH, Song YM, Yoon MR, et al. Association between betatrophin/ANGPTL8 and non-alcoholic fatty liver disease: animal and human studies. *Sci Rep* 6:24013, 2016.
41. Yilmaz Y, Ulukaya E, Atug O, Dolar E. Serum concentrations of human angiotensin-like protein 3 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with insulin resistance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 21(11):1247-1251, 2009.
42. Liu C, Li L, Guo D, Lv Y, Zheng XL, Mo Z, et al. Lipoprotein lipase transporter GPIHBP1 and triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Clin Chim Acta* 487:33-40, 2018.
43. Gjorgjieva M, Sobolewski C, Dolicka D, Correia de Sousa M, Foti M. miRNAs and NAFLD: from pathophysiology to therapy. *Gut* 68(11):2065-2079, 2019.
44. Szabo G, Momen-Heravi F. Extracellular vesicles in liver disease and potential as biomarkers and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14(8):455-466, 2017.
45. Zhao Y, Zhao MF, Jiang S, Wu J, Liu J, Yuan XW, et al. Liver governs adipose remodelling via extracellular vesicles in response to lipid overload. *Nat Commun* 11(1):719, 2020.
46. Perakakis N, Stefanakis K, Mantzoros CS. The role of omics in the pathophysiology, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 23:154320, 2020.
47. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Bioactive lipid species and metabolic pathways in progression and resolution of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 155:282-302 e8, 2018.
48. Hirsova P, Ibrahim SH, Krishnan A, Verma VK, Bronk SF, Werneburg NW, et al. Lipid-induced signaling causes release of inflammatory extracellular vesicles from hepatocytes. *Gastroenterology* 150:956-67, 2016.
49. Kaffe E, Katsifa A, Xylourgidis N, Ninou I, Zannikou M, Harokopos V, et al. Hepatocyte autotaxin expression promotes liver fibrosis and cancer. *Hepatology* 65:1369-83, 2017.
50. Moles A, Tarrats N, Morales A, Dominguez M, Bataller R, Caballeria J, et al. Acidic sphingomyelinase controls hepatic stellate cell activation and in vivo liver fibrogenesis. *Am J Pathol* 177:1214-24, 2010.
51. Mucinski JM, Manrique-Acevedo C, Kasumov T, Garrett TJ, Gaballah A, Parks EJ. Relationships between very low-density lipoproteins-ceramides, -diacylglycerols, and -triacylglycerols in insulin-resistant men. *Lipids* 55(4):387-393, 2020.

# Recomendaciones sobre el uso de estatinas durante la pandemia por COVID-19

## *Recommendations on the use of statins during the covid-19 pandemic*

Dra. Mabel Nora Graffigna

Médica especialista en Endocrinología, Medicina interna y experta en Lípidos (SAL); División Endocrinología, Hospital Durand, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

### Resumen

Los individuos con factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular preexistente tienen mayor predisposición a presentar enfermedad por coronavirus 2 (COVID-19) grave y fallecer. Por otra parte, la infección se ha asociado con múltiples complicaciones cardiovasculares directas e indirectas. El papel de las estatinas en la disminución del riesgo cardiovascular no está limitado solo a su efecto sobre la disminución del colesterol, sino también a sus mecanismos pleiotrópicos, antiinflamatorios, antitrombóticos e inmunomoduladores. El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos de acción de las estatinas y definir las recomendaciones sobre su uso durante la pandemia de COVID-19.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad cardiovascular, estatinas, COVID-19, recomendaciones

### Abstract

Patients with cardiovascular risk factors and pre-existing cardiovascular disease tend to have an increased risk of severe coronavirus disease 2019 and death. On the other hand, infection has been associated with multiple direct and indirect cardiovascular complications. The role of statins in reducing cardiovascular risk is not limited to the cholesterol-lowering effect only, but is also due to several pleiotropic, anti-inflammatory, antithrombotic and immunomodulatory mechanisms. The objective of this review is to evaluate mechanisms of action of statins and define the recommendations on their use during the COVID-19 pandemic.

**KEYWORDS:** cardiovascular disease, statins, covid-19, recommendations

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el virus SARS-CoV-2, y, debido a su rápida expansión a través de distintos países, ha sido declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020.<sup>1</sup>

Los individuos con enfermedad cardiovascular (ECV) preexistente tienen riesgo aumentado de presentar enfermedad grave y fallecer.<sup>2</sup> En un resumen de 72 314 casos de COVID-19 de China, sus autores notaron que la tasa de letalidad se elevaba al 10% a 15% para pacientes con ECV previa.<sup>3</sup>

Además, la infección se ha asociado con múltiples complicaciones cardiovasculares directas e indirectas, como lesión miocárdica aguda,

miocarditis, arritmias, insuficiencia cardíaca y tromboembolismo venoso.<sup>4,5</sup>

Por otra parte, durante brotes de influenza estacional se ha observado mayor incidencia de arritmias cardíacas, síndrome coronario agudo e insuficiencia cardíaca, lo cual sugiere que las infecciones respiratorias agudas pueden producir activación de las vías de coagulación, efectos proinflamatorios y disfunción endotelial.<sup>6</sup>

Las estatinas son uno de los fármacos más utilizados en el mundo y, además, tienen un papel fundamental en el tratamiento de los pacientes con ECV establecida, como también en la prevención primaria. Su acción no solo consiste en reducir los niveles de colesterol, sino que también tiene varios efectos pleiotrópicos.

Aunque no hay evidencia clínica de que las estatinas beneficien a los pacientes con COVID-19, hay razones por las cuales podría considerarse su uso en dichos sujetos.

El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos de acción de las estatinas y definir las recomendaciones sobre su uso durante la pandemia de COVID-19.

## LAS ESTATINAS Y LA INMUNIDAD INNATA

Las estatinas podrían proteger la respuesta inmune innata a COVID-19. Se ha descrito que la infección por SARS-CoV-2 lleva a una alta inducción del gen *MYD88*, con la activación de la vía NF- $\kappa$ B, reducción en el interferón tipo 1 e inflamación elevada.<sup>7</sup>

Las estatinas son inhibidores de la vía *MYD88*, pero no alteran significativamente su nivel en condiciones normales; sin embargo, frente al estrés y la hipoxia contribuyen a mantener niveles estables. Esta habilidad de las estatinas para estabilizar o no modificar los niveles de *MYD88* podría proteger a los pacientes con COVID-19.<sup>8,9</sup>

## EFFECTOS ANTIINFLAMATORIOS, SOBRE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y LA COAGULOPATÍA

Las estatinas tienen efectos pleiotrópicos y antiinflamatorios, incluyendo aumento de la expresión de ACE2 e inhibición de la vía *toll-like receptor* (TLR)-*MYD88*-NF- $\kappa$ B *in vitro*, mientras que en pacientes con ECV se ha observado una disminución de los niveles de PCR, independientemente de su efecto hipolipemiente. En los pacientes con COVID-19 este efecto antiinflamatorio podría producir mejoría en aquellos que presentan factores asociados con el aumento de la mortalidad, la insuficiencia respiratoria progresiva, el aumento de los niveles de interleuquina (IL) 6 y la enfermedad grave.<sup>3,10</sup>

Sin embargo, existen resultados controvertidos sobre la reducción de la gravedad de la infección por influenza en pacientes hospitalizados tratados con estatinas.<sup>11,12</sup>

Los casos más graves de pacientes con COVID-19 presentan síndrome de dificultad respiratoria aguda, pero, a diferencia de otras etiologías, estos individuos suelen tener relativamente buena distensibilidad (*compliance*) pulmonar a pesar de la escasa oxigenación, falta de vasoconstricción pulmonar y microangiopatía trombótica, lo cual sugiere que la disfunción endotelial vascular desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la infección por COVID-19.<sup>13,14</sup> El tratamiento con estatinas podría mejorar la función endotelial y la función vascular en estos pacientes.

Recientemente se han informado complicaciones trombóticas en pacientes críticamente enfermos por COVID-19.<sup>15,16</sup> El rol de las estatinas en el tratamiento del tromboembolismo venoso se evaluó en estudios previos, como el JUPITER, que observó una significativa disminución de la trombosis venosa profunda en los pacientes que recibían rosuvastatina, en comparación con placebo.<sup>17</sup> En 2013, Biere-Rafi y colaboradores reportaron que con el uso de estatinas se observó una reducción del 50% de casos de tromboembolismo pulmonar recurrente.<sup>18</sup>

Entre los mecanismos propuestos para explicar los efectos antitrombóticos se incluyen el aumento de la expresión de trombomodulina en las células endoteliales y la reducción de la expresión del factor tisular y de la agregación plaquetaria.<sup>19</sup>

## SEGURIDAD DE LAS ESTATINAS

Hay extensa experiencia con el uso de las estatinas y, en general, se consideran medicamentos seguros. Se ha informado que la COVID-19 puede aumentar las enzimas hepáticas en el 15% al 53% de los pacientes; las anormalidades bioquímicas más comúnmente observadas son la elevación de transaminasas, con aumenot ocasional de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina total.<sup>20,21</sup> El daño hepático parece ser más común en casos graves de COVID-19.

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los hipolipemiantes son fármacos generalmente seguros en pacientes con COVID-19, por lo tanto, su uso debería ser continuado.

Los antirretrovirales lopinavir/ritonavir son fármacos inhibidores de la proteasa, que se utilizan en el tratamiento de la infección por VIH, y están en fase de investigación en casos de COVID-19. Los inhibidores de la proteasa son también inhibidores de la CYP3A4 y sustrato de OATP1B1 y OATP1B3 (transportadores de membrana que permiten la entrada de las estatinas al hepatocito). El uso concomitante de estos agentes con estatinas disminuye su efecto y, además, aumenta el riesgo de rabdomiólisis y hepatotoxicidad por elevación de sus concentraciones plasmáticas.<sup>22</sup>

Por lo tanto, cuando los pacientes con COVID-19 sean tratados con fármacos antirretrovirales (lopinavir/ritonavir), se recomienda interrumpir la prescripción de atorvastatina, simvastatina y lovastatina, y continuar el tratamiento con rosuvastatina, comenzando con bajas dosis (5-10 mg/día) y ajustarla con una cuidadosa monitorización de los síntomas musculares y niveles de creatina fosfoquinasa (CPK). También es conveniente indicar dosis más bajas en combinación con ezetimibe o continuar el tratamiento con pravastatina o fluvastatina, con ezetimibe o sin él.<sup>5</sup>

Se debe tener precaución cuando se indican macrólidos (eritromicina, claritromicina).<sup>23</sup> Si bien no hay datos sobre interacciones graves entre rosuvastatina y fluvastatina con azitromicina, existe información incongruente sobre potenciales interacciones con atorvastatina; se observaron interacciones moderadas a graves con simvastatina, lovastatina y pitavastatina. En caso de presentar síntomas musculares, deben seguirse las recomendaciones para intolerancia a estatinas.<sup>24</sup>

No hay contraindicaciones para utilizar estatinas con cloroquina e hidroxicloroquina.<sup>23</sup>

## RECOMENDACIONES

Los individuos con ECV preexistente tienen riesgo aumentado de presentar COVID-19 grave y muerte.

Las estatinas son fármacos muy utilizados en pacientes con ECV y han mostrado reducir la morbimortalidad en ellos.

Debido a las acciones de las estatinas sobre la reducción de los niveles de colesterol y sus efectos pleiotrópicos, en los enfermos con COVID-19 y ECV establecida se recomienda continuar el tratamiento con las estatinas.

Se recomienda la monitorización de las enzimas hepáticas en los pacientes con COVID-19, debido a que es frecuente su elevación.

En aquellos tratados con inhibidores de proteasas, macrólidos o ambos, se debe evaluar qué tipo de estatina utilizar, el riesgo del paciente, la dosis a emplear y determinar si es necesario suspender el tratamiento.

De acuerdo con el informe del Ministerio de Salud de la Argentina del 29 de mayo de 2020, no se recomienda utilizar estatinas como tratamiento de pacientes con COVID-19.<sup>25</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020> (acceso 4/4/2020).
2. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 17(5):259-260, 2020.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
4. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med* 382(25):e102, 2020.
5. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health careworkers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 75(18):2352-2371, 2020.

6. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol* 1:274-81, 2016.
7. De Diego ML, Nieto Torres JL, Regla Nava JA, Jimenez Guardado JM, Fernandez Delgado R, Fett C, et al. Inhibition of NF- $\kappa$ B-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *J Virol* 88(2):913, 2014.
8. Yuan S. Statins may decrease the fatality rate of Middle East respiratory syndrome infection. *mBio* 6(4):e01120-15, 2015.
9. Chansrichavala P, Chantharaksri U, Sritara P, Chaiyaroj SC. Atorvastatin attenuates TLR4-mediated NF-kappaB activation in a MyD88-dependent pathway. *Asian Pac J Allergy* 27:49-57, 2009.
10. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 46(5):846-8, 2020.
11. Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, Reingold A, Gershman K, Meek J, et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis* 205(1):13-9, 2012.
12. Laidler MR, Thomas A, Baumbach J, Kirley PD, Meek J, Aragon D, et al. Statin treatment and mortality: Propensity score-matched analyses of 2007-2008 and 2009-2010 laboratory-confirmed influenza hospitalizations. *Open Forum Infect Dis* 2(1) ofv028, 2015.
13. Arachchillage DRJ, Laffan ML. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 18(5):1233-1234, 2020.
14. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395(10234):1417-1418, 2020.
15. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, De Almeida Monteiro RA, Da Silva LFF, De Oliveira EP, Saldiva PHN, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost* 18(6):1517-1519, 2020.
16. Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 191:145-147, 2020.
17. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto A, Kastelein J, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism: the JUPITER trial. *N Engl J Med* 360(18):1851-1856, 2009.
18. Biere-Rafi S, Hutten BA, Squizzato A, Ageno W, Souverein PC, De Boer A, et al. Statin treatment and the risk of recurrent pulmonary embolism. *Eur Heart J* 34(24):1800-1806, 2013.
19. Arsian F, Pasterkamp G, De Kleijn DP. Unraveling pleiotropic effects of statins: bit by bit, a slow case with perspective. *Circ Res* 103(4):334-336, 2008.
20. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 40(5):998-1004, 2020.
21. Fan Z, Chen L, Li J, Tian C, Zhang Y, Huang S, et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 18(7):1561-1566, 2020.
22. FDA Drug Safety Communication: Interactions between certain HIV or hepatitis C drugs and cholesterol-lowering statin drugs can increase the risk of muscle injury. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-interactions-between-certain-hiv-or-hepatitis-c-drugs-and-cholesterol>.
23. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41(1):111-188, 2020.
24. Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E, et al. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol* 70(10):1290-1301, 2017.
25. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 - Versión 2.0. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>.

# Reglamento de publicaciones

---

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

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

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

## SECCIÓN I

### a) Tipo de estudios

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

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

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

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

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

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

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

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

### b) Duplicación de una publicación

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

### c) Privacidad de los pacientes

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

### d) Autoría

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

## e) Arbitraje

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

## SECCIÓN II

### PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

#### Carta de presentación

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

#### Manuscrito

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

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

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

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

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

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

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

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

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