

Revista Argentina de  
**LÍPIDOS**

Volumen 6 - Número 3 | AÑO 2022

**Utilización de estatinas en pacientes con enfermedad renal crónica**

*Dr. Leandro Barbagelata, Dr. Walter Masson, Dr. Emiliano Rossi, Dr. Martin Lee, Dr. Juan Lagoria,  
Dr. Manuel Vilas, Dr. Rodolfo Pizarro, Dr. Guillermo Rosa Diez*

**Importancia del zinc en la resistencia a la insulina y el metabolismo lipídico en la infancia**

*Dra. Silvina Cuartas, Dra. María Pérez Torre, Dra. Cecilia Closs*

**Terapia dual y enfermedad cardiovascular**

*Dr. Juan Patricio Nogueira*

**Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y eventos cardiovasculares en adultos**

*Dra. Valeria Zago*

# 3

Volumen 6  
Año 2022

Revista de la Sociedad Argentina de  
**LÍPIDOS**

## COMITÉ EDITORIAL

---

*Directores*

Nogueira, Juan Patricio  
Masson, Walter

*Directores asociados*

Berg, Gabriela  
Corral, Pablo  
Elikir, Gerardo  
Graffigna, Mabel

*Comité editorial*

Araujo, María Beatriz  
Aimone, Daniel  
Bañares, Virginia  
Brites, Fernando  
Barchuk, Magali  
Cafferata, Alberto  
Closs, Cecilia  
Cuartas, Silvina  
Lorenzatti, Alberto  
Lozada, Alfredo  
Pérez Torre, Mariel  
Rivas, Juan Carlos  
Schreier, Laura  
Siniawski, Daniel  
Zago, Valeria

*Editores internacionales*

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

**Revista Argentina de Lípidos**

Vol. 6 N° 3, Año 2022

**Propietario Editor Responsable**

Sociedad Argentina de Lípidos

**Directores**

Nogueira, Juan Patricio  
Masson, Walter

**Domicilio legal**

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

**ISSN**

2545-837X

**Edición:** Diciembre 2022

Ciudad de Córdoba

**Editada por**

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.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	69	<b>Dr. Juan Patricio Nogueira</b>
ARTÍCULO ORIGINAL	71	<b>Utilización de estatinas en pacientes con enfermedad renal crónica</b> <i>Dr. Leandro Barbagelata, Dr. Walter Masson, Dr. Emiliano Rossi, Dr. Martin Lee, Dr. Juan Lagoria, Dr. Manuel Vilas, Dr. Rodolfo Pizarro, Dr. Guillermo Rosa Diez</i>
REVISIÓN	78	<b>Importancia del zinc en la resistencia a la insulina y el metabolismo lipídico en la infancia</b> <i>Dra. Silvina Cuartas, Dra. María Pérez Torre, Dra. Cecilia Closs</i>
ENTREVISTA CON EXPERTOS	88	<b>Terapia dual y enfermedad cardiovascular</b> <i>Dr. Juan Patricio Nogueira</i>
LECTURA CRÍTICA	90	<b>Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y eventos cardiovasculares en adultos</b> <i>Dra. Valeria Zago</i>
CARTAS AL EDITOR	92	

## Estimados Lectores

---

En este tercer número de la sexta edición de la *Revista Argentina de Lípidos* acercamos al lector diferentes temas relacionados con la lipidología.

En primer lugar, destaco un artículo original sobre la utilización de estatinas en pacientes con enfermedad renal crónica, que muestra la brecha existente entre las indicaciones en pacientes de alto riesgo, como es el caso de aquellos con insuficiencia renal crónica, dado que hay un 48% de individuos sin tratamiento con estatinas en prevención primaria, y con solo un 31.4% de pacientes en prevención secundaria tratados con estos fármacos; asimismo, únicamente el 19% de los sujetos con diabetes en prevención primaria recibían estatinas.

En segundo lugar, se resalta un tema sobre la importancia del zinc en la insulinoresistencia y el metabolismo lipídico en la infancia; en una revisión se actualiza el efecto del zinc como agente preventivo y terapéutico en el síndrome metabólico, como regulador negativo de la lipólisis y de la gluconeogénesis.

En tercer lugar, continuamos con la sección “entrevistas con expertos”, inaugurada este año. En esta sección, un experto contesta, en forma breve, 5 preguntas sobre algún tema de interés actual, lo que da a los lectores una oportunidad inmejorable de acceder a una “puesta al día” sobre temas complejos, pero de una forma amena y práctica. En esta oportunidad, se abordó el tema de la eficacia de la terapia dual en la lipidología clínica.

Por último, contamos con una lectura crítica de un artículo de actualidad sobre la influencia de los factores de riesgo cardiovascular en la infancia y la progresión de la enfermedad cardiovascular, además de una carta al editor sobre el documento de posición sobre la Lpa de la Sociedad Argentina de Lípidos.

Les deseo que disfruten de la lectura de este nuevo número de la RAL.

**Dr. Juan Patricio Nogueira**

*MD/PhD*

*Director de la RAL*



# Utilización de estatinas en pacientes con enfermedad renal crónica

## *Use of statins in patients with chronic kidney disease*

Dr. Leandro Barbagelata<sup>1</sup>, Dr. Walter Masson<sup>1</sup>, Dr. Emiliano Rossi<sup>1</sup>, Dr. Martin Lee<sup>1</sup>, Dr. Juan Lagoria<sup>1</sup>, Dr. Manuel Vilas<sup>2</sup>, Dr. Rodolfo Pizarro<sup>1</sup>, Dr. Guillermo Rosa Diez<sup>2</sup>

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

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

### Resumen

**Introducción:** La Guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en adultos 2019 establece claramente qué pacientes deben recibir estatinas, así como la intensidad del tratamiento. El objetivo de este estudio fue analizar el cumplimiento de las recomendaciones de dicha guía en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

**Métodos:** Se realizó un estudio transversal. Se incluyeron pacientes de 18 a 70 años con ERC con tasa de filtrado glomerular (TFG) < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, no tratados con hemodiálisis. La TFG se calculó según la ecuación de la CKD-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Se evaluó el cumplimiento de las recomendaciones sobre el uso de estatinas de la SAL.

**Resultados:** Se incluyeron 300 pacientes (mediana de edad: 66 años; 53.7% hombres). Según la guía de la SAL, todos los pacientes debían recibir estatinas; sin embargo, solo el 52% lo hizo. Las estatinas más empleadas fueron la rosuvastatina (53.7%) y la atorvastatina (37.7%). Solo el 54% y el 23% de los pacientes con antecedentes cardiovasculares o diabetes en prevención primaria, respectivamente, recibieron estatinas de alta intensidad.

**Conclusión:** Los pacientes con ERC evaluados en este estudio debían recibir estatinas de acuerdo con las guías actuales de la SAL. Sin embargo, el uso de estatinas observado fue deficiente. La implementación de un enfoque multidisciplinario podría mejorar el tratamiento de estos pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad renal crónica, estatinas, guías

### Abstract

**Introduction:** The clinical practice guideline of the Argentine Lipid Society (SAL) on the diagnosis and treatment of dyslipidemia in adults 2019 clearly establishes which groups of patients should receive statins, as well as the intensity of treatment. The objective of this study was to analyze compliance with the recommendations of said guideline in patients with chronic renal disease (CKD).

**Methods:** A cross-sectional study was carried out. Patients aged 18 to 70 years with CKD with a glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> without hemodialysis were included. GFR was calculated according to the CKD-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation. Compliance with the recommendations on the use of statins of the SAL was evaluated.

**Results:** A total of 300 patients (median age 66 years, 53.7% men) were included. According to SAL guidelines, all patients were required to receive statins. However, only 52% of patients received statins. The most used statins were rosuvastatin (53.7%) and atorvastatin (37.7%). Only 54% and 23% of patients with cardiovascular history or diabetes in primary prevention received high-intensity statins, respectively.

**Conclusion:** The CKD patients evaluated in this study were eligible to receive statins according to current SAL guidelines. However, observed statin use was poor. The implementation of a multidisciplinary approach could improve the management of these patients.

**KEYWORDS:** chronic kidney disease, statins, guidelines

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa principal de morbilidad y mortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).<sup>1</sup> Además, la presencia de ERC impacta negativamente en los pacientes que han tenido un evento cardiovascular.<sup>2</sup>

En consecuencia, existe una relación bidireccional y fuertemente negativa entre la ERC y la ECV.

Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos para explicar el mayor riesgo cardiovascular que tienen los pacientes con ERC. Por un lado, la prevalencia de los factores tradicionales de riesgo

Recibido en octubre de 2022 - Aceptado en noviembre de 2022  
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:  
Dr. Leandro Barbagelata. leandro.bargelata@hospitalitaliano.org.ar

suele aumentar en estos pacientes.<sup>3,4</sup> Por otro lado, existen condiciones propias de la enfermedad renal que elevan el riesgo cardiovascular, como el mayor estrés oxidativo, la inflamación, la hiperhomocisteinemia, la sobrecarga de volumen o las alteraciones del metabolismo fosfocálcico.<sup>5,6</sup>

A pesar de la gran cantidad de información disponible sobre este tema, no existe consenso entre las diferentes guías de práctica clínica sobre cómo incorporar al paciente con ERC en la estratificación del riesgo cardiovascular.<sup>7</sup> La utilización de los puntajes de riesgo en estos pacientes no parece apropiado, dado que muchos de los factores de riesgo observados en los sujetos con ERC no están incluidos en estas ecuaciones. Además, los factores tradicionales de riesgo pueden mostrar características determinadas en el contexto de la ERC. La exposición a niveles más elevados y por tiempos más prolongados de presión arterial, o la presencia de un perfil lipídico más aterogénico, son ejemplos de ello.<sup>4,8</sup> Considerar el riesgo cardiovascular en los pacientes con ERC es clínicamente relevante, ya que permite identificar a aquellos que obtendrán más beneficios con fármacos útiles en la prevención cardiovascular, como las estatinas.

La *Guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en adultos 2019*, recientemente publicada, establece de manera clara qué pacientes deben recibir estatinas, así como la intensidad del tratamiento.<sup>9</sup> Entre estos grupos se encuentran los individuos con ERC.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, el objetivo de este estudio fue analizar la utilización de estatinas, según las recomendaciones de la SAL, en pacientes con ERC.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Diseño y definiciones operativas*

Se realizó un estudio transversal a partir de una base de datos secundaria. En forma aleatoria se obtuvo una muestra a partir del repositorio único de información hospitalaria. Para la selección de los pacientes se consideraron los siguientes criterios: edad de 18 a 70 años, ERC y un valor de tasa de filtrado glomerular (TFG) < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

(dos valores separados por al menos 3 meses). Fueron excluidos los pacientes en hemodiálisis o con valores de triglicéridos > 400 mg/dl. El límite de edad de 70 años se eligió porque, al usar este valor de corte, se evitó incorporar a pacientes con una caída del filtrado glomerular relacionado con la edad (hipofiltración senil) y no por un daño renal verdadero.<sup>10</sup> Además, fueron excluidos los pocos pacientes con valores muy elevados de triglicéridos, por distorsionar el cálculo del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc).

Se revisaron las historias clínicas electrónicas de los pacientes incluidos para obtener información sobre sus antecedentes clínicos, los factores de riesgo cardiovascular y el tratamiento farmacológico recibido en la última visita registrada. Se analizó el perfil lipídico con 12 horas de ayuno, que incluyó el colesterol total, el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y los triglicéridos. El LDLc se calculó a partir de la fórmula de Friedewald. La TFG se estimó según la ecuación de la *CKD-Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).<sup>11</sup>

Basados en las recomendaciones dadas por la *Guía de práctica clínica de la SAL sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en adultos 2019*,<sup>8</sup> se consideró el siguiente algoritmo para seleccionar a los pacientes con indicación de estatinas: a) en pacientes con ECV establecida, administrar estatinas de alta intensidad; b) en pacientes sin ECV, pero con diagnóstico de diabetes o hipercolesterolemia familiar (HF) y edad menor de 75 años, administrar estatinas de alta intensidad; c) en pacientes sin ECV, diabetes o HF, pero con ERC (TFG < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), administrar estatinas de intensidad moderada. Para este trabajo no se contempló la presencia de ateromatosis subclínica, ya que no se contó con esta información en la mayoría de los pacientes. Tampoco se consideró la indicación de estatinas de intensidad moderada en los pacientes con diabetes o HF y edad > 75 años, ya que este grupo etario fue excluido del presente trabajo.

Se consideraron estatinas de intensidad moderada a los siguientes esquemas diarios: 10 mg de rosuvastatina, 20 mg de atorvastatina, 20 a 40 mg de simvastatina, 2 a 4 mg de pitavastatina y 80 mg de fluvastatina. Asimismo, se consideraron esquemas

terapéuticos de alta intensidad a las dosis de 20 a 40 mg/día de rosuvastatina y de 40 a 80 mg/día de atorvastatina.

### Análisis estadístico

Los datos continuos se compararon entre los grupos mediante la prueba de la *t*, cuando la distribución fue normal, o con la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon, cuando no lo fue. El análisis de los datos categóricos se realizó mediante la prueba de chi al cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC), mientras que las categóricas se expresaron como porcentajes. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el software STATA 13.0.

### Consideraciones éticas

El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la institución.

## RESULTADOS

Se incluyeron 300 pacientes. La mediana de edad fue de 66.0 años (RIC: 61-68); el 53.7% fueron hombres. La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial en la población total fue de 18.1% y 66.7%, respectivamente. El 21.3% de los sujetos tenía antecedente de ECV.

La mediana de la TFG fue de 54.0 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (RIC: 46.1-57.4) y la mediana del nivel de creatinina, de 1.27 mg/dl (RIC: 1.03-1.46). Las características basales de la población se describen en la Tabla 1.

Los valores promedio de LDLc, HDLc, triglicéridos y colesterol total fueron  $106.8 \pm 36.8$  mg/dl,  $48.1 \pm 13.8$  mg/dl,  $144.1 \pm 60.4$  mg/dl y  $180.7 \pm 46.9$  mg/dl, respectivamente. El perfil lipídico fue diferente al analizar los pacientes en tratamiento con estatinas o sin este (Tabla 2).

La aplicación de la guía de la SAL en la población evaluada determinó que todos los pacientes con ERC incluidos tenían indicación de recibir estatinas. Sin embargo, solo el 52% las recibió. Las estatinas más usadas fueron la rosuvastatina (53.7%) y la atorvastatina (37.7%). Se observó mayor empleo de

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

	n (300)
Variables continuas, media (DE) o mediana (RIC)	
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28.9 (5.2)
Edad, años	66 (61-68)
Colesterol total, mg/dl	180.6 (46.8)
LDLc, mg/dl	106.7 (36.7)
HDLc, mg/dl	48.1 (13.7)
Triglicéridos, mg/dl	144.1 (60.3)
Creatinina, mg/dl	1.27 (1.03-1.46)
TFG (CKD-EPI), ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	53.95 (46.05-57.35)
Variables categóricas (%)	
Sexo masculino	161 (53.7)
Hipertensión	199 (66.3)
Dislipidemia	191 (63.9)
Diabetes	54 (18.1)
Tabaquismo	25 (10.8)
Exfumador	81 (39.9)
Antecedente cardiovascular	64 (21.3)
Antecedente familiar de enfermedad coronaria precoz	2 (0.9)
Estadio ERC	
3A	230 (76.7%)
3B	44 (14.7%)
4	14 (4.7%)
5	12 (4.0%)
Tratamiento, (%)	
Aspirina	68 (22.7%)
Anticoagulantes	16 (5.3%)
Betabloqueantes	89 (29.9%)
Bloqueantes cálcicos	69 (23.0%)
IECA o ARA	153 (51.0%)
Diuréticos	55 (18.3%)
Hipoglucemiantes por vía oral	44 (14.8%)
Insulina	16 (5.4%)
Estatinas	
Rosuvastatina	87 (53.7%)
Atorvastatina	61 (37.7%)
Simvastatina	13 (8.0%)
Pitavastatina	1 (0.6%)
Fibratos	
Fenofibrato	17 (71%)
Ácido fenofibrato	4 (17%)
Bezafibrato	2 (8%)
Gemfibrozil	1 (4%)
Ezetimibe	38 (12.7%)
Omega-3	3 (1.0%)

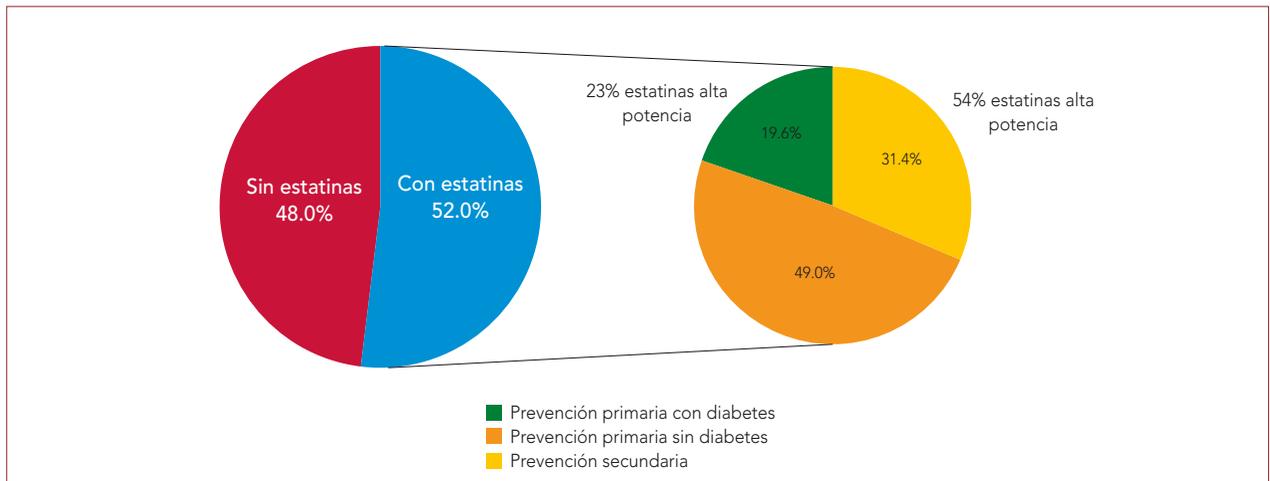
ARA, antagonista de los receptores de angiotensina; DE, desviación estándar; ERC, enfermedad renal crónica; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IMC, índice de masa corporal; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; RIC, rango intercuartílico; TFG, tasa de filtrado glomerular.

**Tabla 2.** Perfil lipídico observado en la población.

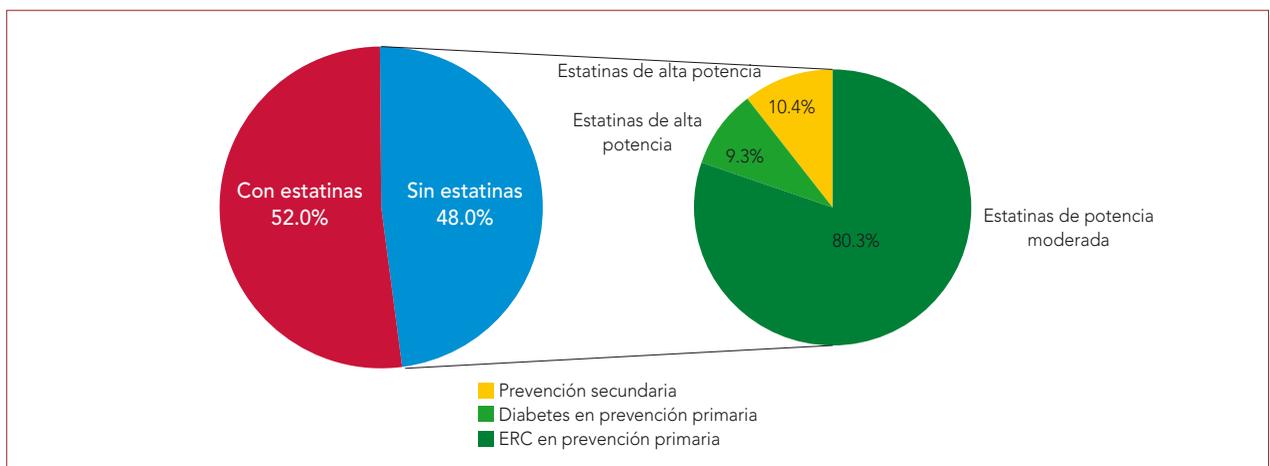
Perfil lipídico*	Población total	Pacientes que no recibían estatinas	Pacientes tratados con estatinas	p
Colesterol total, mg/dl	180.7 ± 46.9	194.2 ± 41.9	168.2 ± 47.9	< 0.001
LDLc, mg/dl	106.8 ± 36.8	119.3 ± 30.2	96.1 ± 39.2	< 0.001
HDLc, mg/dl	48.1 ± 13.8	50.4 ± 14.2	46.0 ± 13.0	< 0.01
Triglicéridos, mg/dl	144.1 ± 60.4	146.1 ± 59.8	140.1 ± 61.3	0.419

HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.

\* Expresado como media ± desviación estándar.



**Figura 1.** Características de la población que recibió estatinas. Se indica, además, la proporción de sujetos con enfermedad coronaria o diabetes que recibieron estatinas de alta potencia.



**Figura 2.** Motivos por los cuales los pacientes vírgenes de tratamiento deberían recibir estatinas. Se indica, además, la intensidad de tratamiento recomendado para cada grupo. ERC, enfermedad renal crónica.

estatinas en los pacientes en prevención secundaria, en comparación con los sujetos en prevención primaria (76.6% frente a 45.3%,  $p < 0.001$ ).

Al analizar la población que recibía estatinas, el 31.4% tenía antecedente de ECV, mientras que el 68.6% eran pacientes en prevención primaria (el 19.6% presentaba diabetes). Sin embargo, solo el 54% de los pacientes con antecedentes cardiovasculares recibió estatinas de alta intensidad. Asimismo, solo el 23% de los pacientes con diabetes en prevención primaria fueron tratados con estatinas de alta potencia.

Cuando se consideró el subgrupo que no recibía estatinas, el 10.4% estaba en prevención secundaria,

mientras que el 89.6% restante eran pacientes sin antecedentes cardiovasculares (9.3% de los pacientes tenía diabetes).

La representación gráfica de la indicación esperada de estatinas según las recomendaciones de la guía de la SAL y la realidad observada se indican en las Figuras 1 y 2.

## DISCUSIÓN

Este estudio evaluó la estrategia recomendada por la SAL sobre el tratamiento de los lípidos y la indicación de estatinas en una población con ERC. El hallazgo principal, después de aplicar estas recomendaciones, fue que el tratamiento con

estatinas para los pacientes con ERC está por debajo de lo esperado.

La ERC es un cuadro clínico que se asocia de manera independiente con mayor riesgo cardiovascular.<sup>12</sup> Asimismo, la relación entre la ERC y la ECV es bidireccional. En este contexto, la terapia dirigida a mejorar la historia natural de una enfermedad mejora el pronóstico de la otra.<sup>13</sup>

Un metanálisis reciente mostró que la TFG predijo la aparición de eventos cardiovasculares, incluso después de ajustar por los factores tradicionales de riesgo.<sup>14</sup> Un valor de corte de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> se ha identificado como el nivel por debajo del cual el riesgo cardiovascular comienza a aumentar. En este sentido, la presente investigación consideró este marcador y este valor de corte para incluir a los pacientes con ERC.

El uso de estatinas constituye una herramienta crucial en la prevención cardiovascular. La evidencia disponible, basada en múltiples ensayos clínicos, refleja que el uso de estatinas se asocia con reducción de los eventos cardiovasculares en diversos cuadros clínicos, incluidas las poblaciones en prevención primaria y secundaria.<sup>15</sup> Lamentablemente, los pacientes con ERC están poco representados o fueron excluidos de los ensayos clínicos principales. En consecuencia, el impacto de las estatinas en esta población se desprende fundamentalmente del análisis de subgrupos o de observaciones *post hoc*. Una excepción es el estudio SHARP, que mostró una reducción del 17% en la incidencia de eventos cardiovasculares con la combinación de simvastatina y ezetimibe, en comparación con placebo, en pacientes con ERC sin antecedentes coronarios.<sup>16</sup> Asimismo, una revisión sistemática mostró que las estatinas redujeron un 20% los eventos cardiovasculares graves en pacientes con ERC que no recibían hemodiálisis.<sup>17</sup> Sin embargo, dos ensayos clínicos no lograron demostrar el beneficio de las estatinas en pacientes en hemodiálisis (enfermedad en su etapa terminal).<sup>18,19</sup> En el presente trabajo no se incluyeron pacientes en hemodiálisis.

Nuestro grupo de investigación ha informado previamente que, considerando las recomendaciones de la *European Society of Cardiology/European*

*Atherosclerosis Society (ESC/EAS)*<sup>20</sup> o las brindadas por los nefrólogos (KDIGO),<sup>21</sup> la población con ERC no está suficientemente tratada con estatinas y, con frecuencia, no alcanza las metas lipídicas recomendadas.<sup>22</sup> Para el presente trabajo, reevaluamos a la población aplicando la guía de la SAL.

En este estudio, la aplicación de la guía de la SAL determinó que todos los pacientes con ERC incluidos tenían indicación para recibir estatinas. Esta indicación se estableció porque el paciente tenía antecedentes cardiovasculares, diagnóstico de diabetes o, simplemente, un valor de TFG < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, considerado una condición clínica de alto riesgo cardiovascular. Sin embargo, casi la mitad de los pacientes con ERC no recibió tratamiento hipolipemiante. Del mismo modo, no todos los pacientes en prevención secundaria o con diabetes recibieron estatinas y, en aquellos tratados, las dosis no fueron las adecuadas. Nuestros hallazgos coinciden con otros informes que evaluaron a pacientes con ERC en otras partes del mundo.<sup>23-25</sup>

Por lo tanto, parece que la ERC no es la excepción a la regla: cuando se analizan los datos poblacionales de la práctica diaria en otras enfermedades crónicas, como la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria o la diabetes, el tratamiento también está por debajo de lo esperado. Sin embargo, conocer los datos aportados por nuestro trabajo sobre esta problemática en nuestra región podría considerarse una excelente oportunidad de mejora. El enfoque multidisciplinario de los pacientes con ERC, que busque acuerdos entre nefrólogos, cardiólogos, lipidólogos y médicos generalistas, podría optimizar el tratamiento de estos pacientes con elevado riesgo cardiovascular.

Este estudio tuvo algunas limitaciones: fue un trabajo de observación basado en una base de datos secundaria (historia clínica electrónica). En consecuencia, la presencia de sesgos es altamente probable. Además, los hallazgos emergen de un número pequeño de pacientes analizado en un solo centro de salud. A pesar de estas limitaciones, el estudio representa una contribución valiosa, ya que examinó una estrategia basada en una guía local en pacientes de nuestro país.

## CONCLUSIÓN

Los pacientes con ERC evaluados en este estudio presentaban riesgo cardiovascular considerable y debían recibir estatinas de acuerdo con la guía actual de la SAL. Sin embargo, el uso de estatinas observado fue deficiente. La implementación de un enfoque multidisciplinario podría mejorar el tratamiento de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351(13):1296-1305, 2004.
2. Shrof GR, Carlson MD, Mathew RO. Coronary artery disease in chronic kidney disease: need for a heart-kidney team-based approach. *Eur Cardiol* 7(16):e48, 2021.
3. Theoflis P, Vordoni A, Koukoulaki M, Vlachopoulos G, Kalaitzidis RG. Dyslipidemia in chronic kidney disease: contemporary concepts and future therapeutic perspectives. *Am J Nephrol* 52(9):693-701, 2021.
4. Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol*. 956:307-325, 2007.
5. Takx RAP, MacNabb MH, Emami H, Abdelbaky A, Singh P, Lavender ZR, et al. Increased arterial inflammation in individuals with stage 3 chronic kidney disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43:333-339, 2016.
6. Fakhry M, Sidhu MS, Bangalore S, Mathew RO. Accelerated and intensified calcific atherosclerosis and microvascular dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Rev Cardiovasc Med* 21(2):157-162, 2020.
7. Mok Y, Ballew SH, Matsushita K. Chronic kidney disease measures for cardiovascular risk prediction. *Atherosclerosis* 335:110-118, 2021.
8. Hager MR, Narla AD, Tannock LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord* 18(1):29-40, 2017.
9. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Aimone D, Berg G, Corral P, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipemias en adultos 2019. Córdoba: Sociedad Argentina de Lípidos, 2019.
10. Douville P, Martel AR, Talbot J, Desmeules S, Langlois S, Agharazii M. Impact of age on glomerular filtration estimates. *Nephrol Dial Transplant* 24(1):97-103, 2009.
11. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 55(4):622-627, 2010.
12. McCullough PA, Jurkowitz CT, Pergola PE, McGill JB, Brown WW, Collins AJ, et al. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 167(11):1122-1129, 2007.
13. McCullough PA, Verrill TA. Cardiorenal interaction: appropriate treatment of cardiovascular risk factors to improve outcomes in chronic kidney disease. *Postgrad Med* 122(2):25-34, 2010.
14. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(7):514-525, 2015.
15. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 385(9976):1397-1405, 2015.
16. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 377(9784):2181-2192, 2011.
17. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovi V, Hegbrant J, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with

chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD007784, 2014.

18. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353(3):238-248, 2005.

19. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360(14):1395-1407, 2009.

20. 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.

21. Wanner C, Tonelli M. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 85(6):1303-1309, 2014.

22. Barbagelata L, Masson W, Rossi E, Lee M, Lagoria J, Vilas M, et al. Cardiovascular risk stratification and appropriate use of statins in patients with chronic kidney disease according to different strategies. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 29(5):435-443, Sep 2022.

23. Vega GL, Wang J, Grundy SM. Chronic kidney disease and statin eligibility. *J Clin Lipidol* 15(1):173-180, 2021.

24. Markossian TW, Kramer HJ, Burge NJ, Pacold IV, Leehey DJ, Huo Z, et al. Low statin use in nondialysis-dependent chronic kidney disease in the absence of clinical atherosclerotic cardiovascular disease or diabetes. *Clin Kidney J* 12(4):530-537, 2019.

25. Galán I, Verdalles U, García de Vinuesa M, Quiroga B, Goicoechea M, Pérez A, et al. Impact of the application of the JNC 8 and KDIGO-2013 guidelines on hypertension and lipid control in a Nephrology outpatient clinic. *Nefrologia (Engl Ed)* 38(4):379-385, 2018.

# Importancia del zinc en la resistencia a la insulina y el metabolismo lipídico en la infancia

## Importance of zinc in insulin resistance and lipid metabolism in childhood

Dra. Silvina Cuartas<sup>1</sup>, Dra. María Pérez Torre<sup>2</sup>, Dra. Cecilia Closs<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médica pediatra y experta en lípidos, miembro de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL). Directora del Grupo Dislipidemias Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Médica pediatra y experta en lípidos, miembro de la SAL. Subdirectora de la carrera de médico especialista en Pediatría; docente libre de la Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Médica endocrinóloga. Diplomada en lípidos. Miembro de la SAL, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

### Resumen

El zinc es un constituyente esencial de más de 300 metaloproteínas e interviene en el metabolismo de los macronutrientes. Los niveles deficientes de zinc se asocian con menor secreción de insulina y resistencia a la insulina. El zinc también participa de la fisiopatología de la obesidad y desempeña un papel importante en el control glucémico y el metabolismo lipídico. El objetivo de esta revisión fue resumir la información actualizada sobre las funciones del zinc en los procesos vinculados con el metabolismo lipídico y las consecuencias en la protección frente a la resistencia a la insulina, dado que los niveles adecuados de este micronutriente podrían contribuir en la prevención del síndrome metabólico desde la infancia. Diversos estudios plantean que el zinc tiene una participación significativa en la prevención de la diabetes tipo 2 mediante la regulación del metabolismo de la insulina. También, actúa como potenciador de las vías de señalización insulínica para el transporte de glucosa, mejora la respuesta de los tejidos sensibles (hígado, músculo, tejido adiposo) y participa en múltiples procesos metabólicos. Además, funciona como citoprotector frente a la inflamación y al estrés oxidativo. El zinc también resulta un potencial agente preventivo y terapéutico frente al síndrome metabólico, como regulador negativo de la lipólisis y la gluconeogénesis. En consecuencia, creemos que se deberían implementar estrategias nutricionales para controlar y prevenir la deficiencia. Es importante considerar la suplementación en pacientes con resistencia a la insulina, en dosis adecuadas y por períodos cortos. Asimismo, es necesario generar líneas de investigación que aporten mayor información sobre el impacto del zinc en el metabolismo de la glucosa y su repercusión sobre el metabolismo lipídico.

**PALABRAS CLAVE:** zinc, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, prevención

### Abstract

Zinc is an essential constituent of more than 300 metalloproteins and is involved in the metabolism of macronutrients. Deficient levels are associated with decreased insulin secretion and insulin resistance. It participates in the pathophysiology of obesity and plays an important role in glycemic control and lipid metabolism. The objective of this review is to summarize updated information on the functions of zinc in the processes related to lipid metabolism and its implication in protection, given that adequate levels of this micronutrient can contribute to the prevention of metabolic syndrome from infancy. A number of studies suggest that zinc has a significant role in preventing the risk of developing type 2 diabetes, by regulating insulin metabolism. It acts as an enhancer of insulin signaling pathways for glucose transport, improves tissue to insulin and participates in many important metabolic processes. It also acts and functions as a cryoprotection against inflammation and oxidative stress. Zinc is a potential preventive and therapeutic agent against metabolic syndrome, as it is negative regulator of lipolysis and gluconeogenesis. Consequently, nutritional strategies should be implemented to control and/or prevent zinc deficiency. It is important to consider supplementation in patients with insulin resistance, in adequate doses, for short periods. In addition, it is necessary to conduct research that provide more information on the impact of zinc on glucose metabolism and its repercussion on lipid metabolism.

**KEYWORDS:** zinc, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome, prevention

## INTRODUCCIÓN

El zinc es el segundo mineral más común en el cuerpo después del hierro. Es un constituyente

esencial de más de 300 metaloproteínas y está involucrado en funciones catalíticas, estructurales, reguladoras, antioxidantes y antiinflamatorias, además de participar en el metabolismo de los

macronutrientes. La relación entre la insulina y el zinc se conoce desde hace varias décadas. Los niveles deficientes se asocian con menor secreción de insulina y disminución de la sensibilidad tisular o resistencia a la insulina,<sup>1</sup> a lo que se suma la estimulación de la gluconeogénesis y la inhibición de la glucólisis. El zinc también participa de la fisiopatología de la obesidad y desempeña un papel muy importante en el control glucémico y en el metabolismo lipídico.<sup>2</sup>

El objetivo de esta revisión fue resumir la información actualizada sobre las funciones del zinc en los procesos biológicos vinculados con el metabolismo lipídico y las consecuencias en la prevención de la resistencia a la insulina, dado que los niveles adecuados de este micronutriente pueden contribuir en la prevención del síndrome metabólico desde la infancia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa de la bibliografía internacional de los últimos 15 años (desde enero de 2007 hasta enero de 2022) en las bases de datos Science Direct, Medline, PubMed Central, SciELO, BVS España, Index Medicus latinoamericano y español, Sociedad Iberoamericana de Información Científica, ediciones DOYMA y Elsevier, en español y en inglés, utilizando las siguientes palabras clave: zinc, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y prevención. También se realizó una búsqueda en Google Académico con los mismos términos. Se encontraron 59 artículos científicos y se seleccionaron 39 documentos que contenían información vinculada con el objetivo de esta revisión. Se identificaron los aspectos más relevantes, que fueron agrupados en seis temas: metabolismo, efecto antioxidante, zinc y obesidad, papel en la resistencia a la insulina, influencia en el metabolismo lipídico y utilidad práctica en la prevención.

## METABOLISMO DEL ZINC

El zinc se encuentra en una variedad de alimentos, pero las concentraciones mayores están en los alimentos de origen animal, las carnes rojas, las aves, los pescados, los mariscos, los huevos y los lácteos<sup>3</sup> (Tabla 1). Otros alimentos con un contenido

relativamente alto son las nueces, las semillas, las legumbres y los cereales sin refinar, mientras que los tubérculos y los cereales refinados aportan solo bajas cantidades.<sup>3</sup> Es importante tener en cuenta que el alto contenido de ácido fítico o fitatos disminuye la biodisponibilidad. El ácido fítico forma parte del salvado, es un componente de la fibra, por eso está presente en los vegetales y en los cereales integrales, y puede reducir la absorción del zinc, del hierro de origen vegetal y la disponibilidad de calcio.<sup>4</sup>

**Tabla 1.** Fuentes alimentarias de zinc (mg/100 g de alimento).\*

Alimento	mg/100 g
Porotos secos	4
Queso parmesano	4
Hígado	3.9
Avellanas	3.5
Yema de huevo	3.5
Maní	3
Sardinas	3
Carne	2.9 - 5.4
Quesos	2.8 - 3.2
Aves	2.4 - 4.7
Semillas	2.9 - 7.8
Nueces	2 - 2.5
Pan integral	1.65
Garbanzos	1.4
Huevo	1.1 - 1.4
Pescado	0.5 - 5.2
Leche	0.4 - 0.75
Arroz/pastas	0.3 - 0.8
Vegetales	0.1 - 0.8
Frutas	0.1 - 0.2

\* Adaptado de López de Romaña y col.<sup>3</sup> y Guardia Peña y col.<sup>5</sup>

El zinc se absorbe a nivel intestinal (mayoritariamente, en el duodeno y en el yeyuno), absorción que se ve facilitada por la presencia de proteína animal.<sup>5</sup> Por esta razón, la biodisponibilidad es relativamente más alta en carne, huevos y mariscos, debido a la presencia de aminoácidos que contienen azufre (cisteína y metionina) y a la ausencia de compuestos que inhiben la absorción. En los granos enteros, las legumbres y los productos integrales, el zinc tiene menos biodisponibilidad debido a su elevado contenido de fitatos.<sup>6</sup> No obstante, los panes integrales realizados con levadura poseen mayor cantidad biodisponible que los panes sin esta, porque su acción enzimática reduce los niveles de fitatos. También existen técnicas, como la germinación y la fermentación, que aumentan aproximadamente entre un 30% y 40% la biodisponibilidad del zinc al reducir los niveles de fitatos por activar la enzima fitasa,<sup>7</sup> información que resulta relevante

para los pacientes que consumen dietas veganas o vegetarianas.

Otros inhibidores de la absorción son los oxalatos, la hemicelulosa, el calcio, el hierro y el cobre. El transporte de zinc a través de la membrana del enterocito se produce mediante un proceso saturable mediado por la proteína Zip4.<sup>3</sup>

Una dieta adecuada en zinc es vital para la salud. La ingesta diaria recomendada se calcula entre 10 y 20 mg<sup>5</sup> (11 mg/día para hombres adultos y 8 mg/día en mujeres [no embarazadas]).<sup>8</sup> En niños, las recomendaciones varían con la edad, entre 4 y 11 mg/día. El consumo de 50 mg/día o más de zinc durante varias semanas puede interferir en la biodisponibilidad del cobre, porque induce la síntesis intestinal de una proteína denominada metalotioneína, que se une al cobre.<sup>5</sup> Por este motivo, el nivel máximo de ingesta recomendada en los adultos no debe exceder los 40 mg/día y se han establecido dosis máximas recomendadas por sexo y edad (Tabla 2). Es importante destacar que siempre es recomendable la incorporación diaria de los oligoelementos esenciales en forma natural, a través de los alimentos.

**Tabla 2.** Individuos en riesgo de presentar deficiencia de zinc\*.

- Bebés prematuros y con bajo peso al nacer
- Lactantes, niños y adolescentes con ingesta inadecuada
- Embarazadas y en período de lactancia
- Personas que consumen una dieta vegetariana estricta/vegana
- Individuos con diarrea persistente, síndrome de mala absorción, enfermedad celíaca y síndrome de intestino corto
- Pacientes con enfermedad renal crónica y anemia de células falciformes
- Adultos mayores (> 65 años)
- Personas con enfermedad hepática alcohólica
- Individuos con consumo crónico de diuréticos tiazídicos (que aumentan la eliminación de zinc)
- Personas con anorexia nerviosa o malnutrición proteinoenergética

\* Adaptado de Ennes Dourado Ferro y col.<sup>9</sup> y Ghosh y col.<sup>21</sup>

La deficiencia de este micronutriente puede ser causada por ingesta insuficiente, trastornos en la absorción intestinal, pérdidas corporales excesivas o dietas veganas o vegetarianas (Tabla 3). Se estima que la absorción de zinc es 50% menor con relación a las dietas que contienen proteínas de origen animal; es por eso que el *Institute of Medicine* de los EE.UU. recomienda aumentar los requerimientos (hasta un 50%) en personas que consumen dietas

vegetarianas, debido al elevado contenido de fitatos presente en su alimentación. La excreción se produce a través de las heces, la orina y el sudor. Se sugiere revisar el aporte de zinc en pacientes con diarreas prolongadas o recurrentes, cuando se utilizan diuréticos tiazídicos y en personas que realizan actividad física aeróbica, intensa o de competición. También se debe tener en cuenta que el consumo de alcohol favorece la eliminación a través de la orina.<sup>5</sup>

**Tabla 3.** Dosis diaria y límites máximos recomendados.<sup>7</sup>

Edad	Dosis diaria recomendada	Límite máximo recomendado
0 a 6 meses	2 mg	4 mg
7 meses a 3 años	3 mg	5 mg
4 a 8 años	5 mg	7 mg
9 a 18 años	8 mg	12 mg
14 a 18 años	11 mg	20 mg
Hombre adulto	11 mg	40 mg
Mujer adulta	8 mg	40 mg
Embarazadas	12 mg	40 mg

En el plasma, el zinc tiene control homeostático, con una dinámica rápida que puede verse afectada por la alimentación, el estrés, las infecciones y ciertos minerales.<sup>9</sup> Una vez absorbido, a través de la circulación portal se concentra en el hígado y desde ahí es distribuido a los tejidos extrahepáticos. Si bien está presente en la totalidad de las células, el 90% de este mineral se localiza en el músculo esquelético y en los huesos.<sup>5</sup> En el plasma, se encuentra en mayor proporción unido a la albúmina, lo que facilita la captación por parte de las células.

Si bien el zinc es el oligoelemento de menor toxicidad y su margen de seguridad (diferencia entre la dosis tóxica y la dosis recomendada) es muy amplio, es necesario tener en cuenta la posible toxicidad. Para esto, es necesario tener en cuenta el nivel más alto de ingesta diaria recomendada, que no supone un riesgo o efectos adversos. Para eso, el aporte de zinc no debe superar los 40 mg/día, considerando la ingesta total, es decir, lo incorporado a través de los alimentos y el aporte suplementario.<sup>8</sup>

Actualmente, no hay un marcador biológico sensible y específico para detectar la deficiencia. Sin embargo, la determinación del zinc plasmático ha demostrado ser un biomarcador útil, aunque tiene algunas limitaciones, como la amplia variabilidad interindividual y la falta de sensibilidad para detectar

deficiencias marginales o variaciones diurnas.<sup>10</sup> Además, puede verse afectado por cambios en la dieta, condiciones de estrés, infecciones, cambios hormonales y la administración de anticonceptivos orales.<sup>11</sup> Existen valores de referencia por sexo y por grupos de edad.<sup>3</sup> Las concentraciones séricas registran variaciones circadianas y descensos posprandiales transitorios.

El zinc es necesario para la síntesis del ADN y la regeneración de los tejidos; por esta razón, es un elemento clave durante la infancia para permitir un crecimiento adecuado.<sup>5</sup> Está presente en numerosas enzimas y es un elemento esencial porque interviene en varias funciones, como la división celular y la síntesis proteica.<sup>2</sup> La falta de zinc se asocia con dermatitis, alopecia, alteraciones en el gusto, inmunidad, enfermedad de Alzheimer, obesidad, síndrome metabólico y aterosclerosis.<sup>8</sup> Su función es esencial para la transcripción, estabiliza la estructura terciaria de las enzimas y permite la unión al ADN y la expresión génica. Se estima que aproximadamente el 3% de los genes codifica proteínas que contienen zinc.

## EFEECTO ANTIOXIDANTE

El estrés oxidativo se considera un componente relevante en el inicio y la progresión de la resistencia a la insulina, es por eso que los antioxidantes cumplen un papel relevante en la prevención de la enfermedad cardiovascular, porque evitan la oxidación de las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que favorecen la progresión de la aterogénesis. El zinc es necesario para el funcionamiento adecuado del sistema antioxidante, la supresión de los mediadores inflamatorios y la modulación de sus transportadores, y protege contra el daño oxidativo inducido por los radicales libres.<sup>12,13</sup> Se ha informado que el zinc puede ejercer un efecto protector del endotelio vascular en distintos niveles, debido a su efecto antioxidante y estabilizador de membranas.<sup>1,5</sup>

La resistencia a la insulina o la hiperglucemia presente en el síndrome metabólico activan la producción de especies reactivas de oxígeno, cuya fuente principal proviene de la disfunción mitocondrial. El zinc forma parte de la enzima superóxido dismutasa, encargada de eliminar los radicales que aceleran el proceso de

envejecimiento celular y protección del ADN y el núcleo celular. Su participación en el metabolismo abarca gran variedad de reacciones, tanto de síntesis como de degradación.

## EL ZINC Y LA OBESIDAD

Es sabido que el zinc desempeña un papel importante en la regulación del gasto energético y del apetito, mediado por la leptina. Un estudio realizado en 2006 en Chile por Gómez García y col. demostró que los pacientes de 21 a 30 años, con obesidad y un índice de masa corporal  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, presentaban bajas concentraciones de zinc, similar a lo observado en ratas con obesidad inducida de forma genética o con dieta.<sup>2</sup> Este estudio demostró que después de la suplementación con 100 mg de sulfato de zinc por 30 días se incrementaron significativamente las concentraciones de leptina, aunque esto no se correlacionó con las modificaciones en el índice de masa corporal. Se requieren estudios adicionales para dilucidar las vías fisiopatológicas por las cuales el zinc podría regular el control del apetito.

Los trabajos más recientes realizados en niños han puesto de manifiesto que los niveles séricos de zinc se correlacionan inversamente con la resistencia a la insulina.<sup>14,15</sup> También se observó que una mayor ingesta de este micronutriente mejora la sensibilidad a la insulina y se asocia con menor incidencia de síndrome metabólico.<sup>13</sup> Los estudios realizados en niños iraníes detectaron que la suplementación con 20 mg/día de zinc durante 2 meses mejoró la resistencia a la insulina y descendió los marcadores de síndrome metabólico.<sup>17,18</sup> Lobene y col. observaron un efecto positivo con el aporte suplementario de dosis menores de 9 mg/día en adolescentes de raza negra, pero no se registró la misma respuesta en pacientes de raza blanca.<sup>19</sup> Estas diferencias parecen estar vinculadas con la dosis utilizada o las características étnicas.

En la década que comienza en 2000 se publicaron estudios que informaron la relación entre las bajas concentraciones de zinc en pacientes con obesidad y alteraciones en el metabolismo del tejido adiposo, que podrían vincularse con la influencia sobre la insulina y las hormonas tiroideas, ya que ambas intervienen en la fisiopatología de la obesidad.<sup>9</sup>

## PAPEL DEL ZINC EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Los ácidos grasos libres (AGL) están compuestos principalmente por ácidos grasos de cadena larga movilizados desde las reservas de los triglicéridos en el tejido adiposo a través de la hidrólisis enzimática. Luego de ser liberados a la circulación son transportados por la albúmina; por lo tanto, cuando sus concentraciones son elevadas, compiten o interrumpen la unión del zinc, alterando de este modo la captación celular y generando un descenso de este mineral en los tejidos.<sup>20</sup>

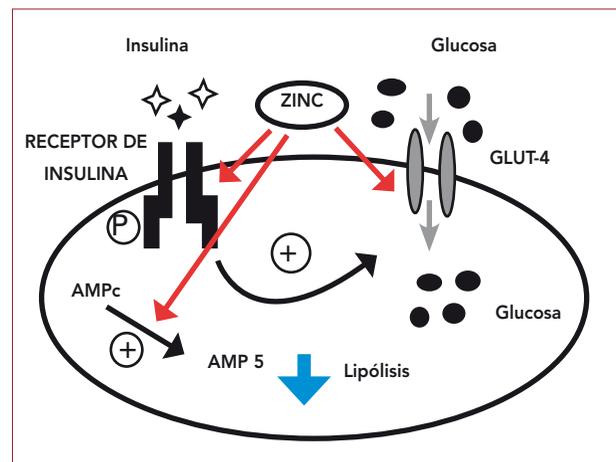
La presencia de concentraciones elevadas de AGL se ha asociado con la patogénesis de la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico,<sup>21</sup> pero también con obesidad, inflamación y disfunción endotelial; por lo tanto, la regulación de la lipólisis resulta prioritaria. Mediante sus acciones insulinomiméticas y la inducción de las fosfodiesterasas, el zinc contribuye a regular la liberación de AGL desde el tejido adiposo.<sup>22</sup>

La lipólisis es un proceso que se encuentra finamente regulado. Las catecolaminas estimulan la lipólisis mediante la unión a los beta-adrenorreceptores, aumentan la producción de AMP cíclico y activan la lipasa sensible a hormonas, que es la enzima que cataliza la hidrólisis de los triglicéridos y la liberación de los ácidos grasos. Por el contrario, la insulina es el principal inhibidor o regulador negativo de la lipólisis, dado que, mediante la unión a su receptor, activa la enzima que cataliza la conversión de AMPc a 5'-AMP, provocando la reducción de la concentración intracelular de AMPc que suprime la actividad de la lipólisis.<sup>22</sup>

En los adultos, una mayor concentración de AGL se asocia con mayor incidencia de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2. En esta enfermedad, el incremento de la lipólisis es uno de los componentes involucrados en su patogénesis, debido a que favorece la resistencia a la insulina, la gluconeogénesis hepática, el estado proinflamatorio y la elevación de los triglicéridos.<sup>22</sup> Dado que la regulación de la concentración de los AGL circulantes es prioritaria en el síndrome metabólico y en la diabetes, algunas investigaciones han evaluado el papel de los agentes insulinomiméticos sobre la inhibición de

la lipólisis.<sup>23</sup> El zinc ha demostrado ser capaz de inhibir a las proteínas tirosinafosfatasas y activar a la fosfodiesterasa, favoreciendo la captación de glucosa mediada por insulina y atenuando la fosforilación de la lipasa sensible a hormonas.<sup>23,24</sup> Por lo tanto, resulta un regulador negativo de la lipólisis capaz de simular la acción de la insulina sobre el tejido adiposo. Pero, además, como el zinc es transportado principalmente por la albúmina, al igual que los AGL, se produce una acción competitiva entre ambos, que da origen a una alteración del *pool* de zinc intercambiable en plasma con la disminución de la captación celular, lo que afecta el estado nutricional de este mineral.

La información científica sugiere que el zinc, además, puede ejercer una regulación endocrina de la producción de la insulina, que interviene en el proceso de almacenamiento y de secreción de esta hormona por parte de las células beta del páncreas.<sup>1</sup> También, facilita la fosforilación del receptor de insulina mediante la activación de los componentes claves en la vía de señalización de la insulina y potencia el transporte de glucosa al interior de la célula<sup>25,26</sup> (Figura 1). Se ha informado que la falta de este mineral provoca modificaciones en la estructura de la insulina que podrían afectar el enlace con el receptor y la actividad biológica de esta hormona.



**Figura 1.** Funciones insulinomiméticas del zinc.\*

P, fósforo; GLUT-4, proteína transportadora de glucosa regulada por la insulina; (+) señalización de la insulina.

\* Adaptado de Hernández y col.<sup>22</sup>, Vardatsikos y col.<sup>25</sup> y Tianjiao y col.<sup>26</sup>

El papel potencial del zinc como inhibidor de la lipólisis surgió en la década del 70 a partir de observaciones en ratas con deficiencia que

presentaban concentraciones de AGL circulantes en ayunas 2 veces más elevadas que el grupo control; esto se relacionó con mayor degradación de las reservas de triglicéridos en el tejido adiposo.<sup>22</sup> Además, debido a la acción insulinomimética, la deficiencia de zinc repercute en el metabolismo de la glucosa y, por eso, en las ratas estudiadas también se observó reducción en la incorporación de glucosa a los tejidos.

El tratamiento con nanopartículas de óxido de zinc en ratas con diabetes ha reducido en un 40% las concentraciones circulantes de AGL e indujo una mejoría en la tolerancia a la glucosa con la disminución de la glucemia y el incremento en la secreción de insulina.<sup>24</sup> Son escasos los ensayos clínicos que han evaluado el efecto de la suplementación con zinc sobre la lipólisis; sin embargo, Hernández y col., en 2020, estudiaron esta asociación mediante el análisis de las concentraciones de AGL en ayunas y demostraron que el tratamiento con 30 mg/día de zinc elemental durante 24 meses logró reducirlas, pero sin repercusión sobre el índice de masa corporal.<sup>22</sup>

También, el zinc es un cofactor de la enzima delta desaturasa, que favorece la síntesis endógena de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la familia omega-3, que disminuyen la lipogénesis *de novo* hepática a través del factor de transcripción lipogénico denominado proteína de unión al elemento regulador del estero1-1c (SREBP-1c) y de sus genes objetivo.<sup>27</sup> De este modo, mediante el metabolismo de estos ácidos grasos, el zinc influye sobre la concentración de los AGL circulantes y su posterior liberación al sistema venoso portal.<sup>28</sup> No obstante, son necesarias más investigaciones que evalúen el efecto de este micronutriente sobre la concentración de los AGL y el metabolismo de los ácidos grasos.

Se ha identificado que el transportador de zinc ZnT8 es una pieza clave en la síntesis, el empaque y la secreción de insulina en la célula beta del páncreas, y que la presencia de algunas variables genéticas o la deleción experimental condicionan mayor riesgo de presentar diabetes. El papel de los transportadores de zinc no solo se limita al páncreas, ya que, al igual que el Zip7, cumplen un papel importante en el control glucémico en el músculo esquelético.<sup>29</sup>

Cuando aumenta la glucemia, el zinc se libera junto con la insulina,<sup>29</sup> estimula el metabolismo de la glucosa en los tejidos sensibles a esta hormona y activa la vía de señalización de esta a nivel intracelular.<sup>30</sup> Este mecanismo resulta de suma importancia en pacientes con obesidad y síndrome metabólico, en quienes la suplementación con zinc puede contribuir a mejorar el control glucémico.<sup>9</sup> Los estudios con animales han demostrado que el zinc estimula la translocación de la proteína transportadora de glucosa regulada por la insulina (GLUT-4) localizada en los adipocitos, el músculo esquelético y el miocardio, lo que finalmente aumenta la captación de glucosa y reduce la glucemia.<sup>19,26</sup>

Otro dato importante para tener en cuenta es que la hiperglucemia produce pérdidas urinarias de zinc por interferencia con el transporte activo en las células tubulares, lo cual agrava el estado de los pacientes con la aparición de complicaciones mediadas por el estrés oxidativo.

En Minas Gerais, Brasil, Martins de Albuquerque y col., en 2018, evaluaron la relación entre las concentraciones séricas de zinc y los factores cardiometabólicos en niñas prepúberes brasileñas de 8 a 9 años, y observaron una correlación entre los niveles bajos de zinc y la resistencia a la insulina, la hipertrigliceridemia y la leptina. Este dato contribuye a reforzar la importancia de considerar la evaluación sérica del zinc como un elemento para la prevención, principalmente ante la presencia de factores de riesgo, como la obesidad central o la alimentación selectiva.<sup>31</sup>

Cuando se trata de pacientes con diabetes, las acciones beneficiosas del aporte de zinc son el estímulo sobre la secreción de insulina y las funciones insulinomiméticas.

## **INFLUENCIA DEL ZINC SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO**

En 2005 se demostró que la deficiencia de zinc regula la utilización de ácidos grasos en las mitocondrias y en los peroxisomas en el hígado de la rata, lo que afecta la expresión de los genes que codifican las enzimas que contribuyen a la homeostasis lipídica del hígado.<sup>32</sup> Por eso, se ha sugerido que

la incorporación de este mineral mediante la alimentación contribuye a prevenir la resistencia a la insulina que, posteriormente, genera alteraciones en el metabolismo lipídico.<sup>33</sup>

Varios estudios de observación han informado que existe una fuerte asociación negativa entre el consumo de zinc en la dieta y la incidencia de diabetes, hipertrigliceridemia y enfermedad cardiovascular, pero también parece tener un efecto protector en la prevención de la aterogénesis.<sup>34</sup> Esto se vincula con la acción antioxidante y positiva sobre la insulina, que repercute directamente en el metabolismo lipídico, lo que inhibe la lipólisis en el tejido adiposo y reduce la liberación de AGL a la circulación.<sup>32</sup>

Un estudio en niños de 6 a 18 años, realizado en Colombia, informó que el 82% de los pacientes analizados presentó baja ingesta de zinc, y que las dietas con deficiencia de zinc, magnesio, cromo y vitamina A se relacionaron con la disminución de la síntesis de apolipoproteína A-1 y bajos niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc).<sup>35</sup> Otros estudios sugirieron que el zinc puede ejercer un efecto protector sobre el endotelio vascular por su acción antioxidante, ya que es un estabilizador de las membranas y participa en la actividad de numerosos procesos endoteliales para mantener la integridad celular.<sup>5</sup> Sin embargo, una investigación realizada en 2020 en adolescentes brasileños informó que el consumo inadecuado de zinc se asoció con mayor probabilidad de niveles bajos de HDLc y niveles altos de colesterol asociado con LDL (LDLc).<sup>33</sup>

Hace tres décadas, Ripa y col. estudiaron la relación entre el zinc y la aterosclerosis. El estudio, publicado en 1994, concluyó que la administración de dosis altas de este mineral puede resultar aterogénica por tres mecanismos: en primer lugar, las alteraciones lipídicas por acción de la hipocupremia inducida, que incluye la disminución del HDLc y el aumento del colesterol total y el LDLc; en segundo lugar, las alteraciones de la pared arterial como consecuencia de las modificaciones bioquímicas provocadas, también, por hipocupremia secundaria, y, por último, el aumento de la agregación plaquetaria.<sup>36</sup> Sin embargo, a pesar de estas acciones nocivas, los autores destacan la acción del zinc como antagonista

del calcio (mineral que favorece la aterogénesis) y los efectos antioxidantes que impiden la oxidación del LDLc. El estudio recomendó que, en dosis adecuadas, la administración de zinc se consideraba una estrategia de profilaxis o tratamiento básico del proceso aterosclerótico.<sup>36</sup> En contraposición, en 2010, un estudio realizado por Foster y col. analizó, en un metanálisis, la hipótesis de que el zinc podría ejercer efectos positivos sobre el perfil lipídico, pero el planteo no pudo confirmarse.<sup>37</sup>

## **UTILIDAD PRÁCTICA Y PREVENCIÓN (PROS Y CONTRAS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ZINC)**

Los resultados de los estudios de intervención a corto plazo sugirieron que los suplementos con zinc pueden mejorar el tratamiento de la glucosa en pacientes con prediabetes. Una revisión sistemática de 2015 identificó 3 ensayos cortos (de 4 a 12 semanas) realizados en sujetos adultos con prediabetes. Los estudios hallaron escasa evidencia de la mejora en la resistencia a la insulina.<sup>38</sup> Sin embargo, un ensayo aleatorizado y controlado con placebo de 2016, efectuado en 55 pacientes con prediabetes, mostró que la suplementación diaria con 30 mg/día de sulfato de zinc, durante 6 meses, mejoró la sensibilidad a la insulina y la glucemia en ayunas.<sup>39</sup> Un estudio, realizado en 100 individuos seleccionados de manera aleatoria, informó observaciones similares. Los participantes recibieron suplementos de zinc durante un año en dosis de 20 mg por día. El trabajo concluyó que los suplementos de zinc, frente a placebo, mejoraron el control glucémico.<sup>34</sup> No obstante, se necesitan investigaciones a largo plazo y a gran escala para proporcionar conclusiones definitivas sobre el beneficio potencial de la suplementación en sujetos con riesgo de presentar diabetes tipo 2.

El aporte suplementario de zinc reduce las reacciones de lipoperoxidación, favorece la integridad y la disponibilidad de estos ácidos grasos para ejercer los efectos biológicos sobre SREBP-1c y permite la recuperación de la función antioxidante que evita el daño oxidativo de los lípidos.<sup>5</sup> Los fundamentos que explican los efectos beneficiosos de la suplementación se relacionan con la acción reguladora de este micronutriente sobre el estrés oxidativo, la inflamación, la síntesis proteica, la

apoptosis y la participación en la actividad de más de 300 enzimas.

El tratamiento con zinc se ha propuesto como una opción terapéutica enfocada a regular las tasas de lipólisis.<sup>22</sup> El zinc puede ser beneficioso en pacientes con diabetes o hipertensión e hipertrigliceridemia; además, en combinación con determinados tratamientos farmacológicos, podría ejercer un efecto sinérgico basado en los mecanismos de acción mencionados en esta revisión. Sin embargo, en la bibliografía disponible hasta la fecha no existe evidencia clara acerca del beneficio de la suplementación de zinc por vía oral en personas que presentan un estado nutricional adecuado (peso apropiado, sin diabetes), dado que puede provocar una reducción del HDLc e hipocupremia. Además, se ha observado que la ingesta de grandes cantidades de zinc por períodos prolongados puede producir déficit de hierro (o viceversa) y esto se debe a que ambos elementos compiten por las mismas vías de absorción.

El síndrome metabólico se origina por diversos factores patogénicos, entre ellos, los niveles deficitarios de algunos micronutrientes, como calcio, magnesio, vitamina D y zinc. La primera línea de tratamiento incluye la actividad física, la reducción del peso y de la ingesta calórica y el incremento o la corrección del déficit de los oligoelementos mencionados.

Ante la necesidad de indicar un tratamiento suplementario con zinc es importante considerar que se trata de un “elemento traza esencial”; esto significa que es un elemento dietético que se necesita en cantidades muy pequeñas para el crecimiento, el desarrollo y las actividades metabólicas vitales, pero aunque resulta esencial puede volverse tóxico en altas concentraciones. Por eso, en primer lugar, se debe indicar una dieta rica en zinc. La suplementación debe utilizarse por período cortos, con intervalos de descanso, y se indica en niños o adolescentes con resistencia a la insulina, obesidad grave y síndrome metabólico,<sup>1</sup> como estrategia adicional al cambio de los hábitos nutricionales y el estilo de vida.

## CONCLUSIONES

El zinc es un oligoelemento indispensable para el metabolismo y en la protección frente a la

resistencia a la insulina. Se deben implementar estrategias nutricionales para controlar y prevenir la deficiencia. La determinación de los niveles séricos es recomendable en personas que siguen una dieta vegana o vegetariana, en pacientes con obesidad y síndrome metabólico y en embarazadas. Asimismo, es importante supervisar la ingesta durante la infancia y considerar la suplementación en pacientes con resistencia a la insulina, obesidad y síndrome metabólico, en dosis adecuadas, por períodos cortos. Finalmente, consideramos que es necesario generar nuevas líneas de investigación que aporten más información sobre el impacto de este micronutriente en el metabolismo de la glucosa y su repercusión sobre el metabolismo lipídico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Salas-González MD, Rodríguez-Rodríguez E, Jiménez Ortega AI, González-Rodríguez LG, López-Sobaler AM. Zinc y su relación con la resistencia a la insulina en niños. *Nutrición Hosp* 38:68-70, 2021.
2. Gómez-García A, Hernández-Salazar E, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E. Efecto de la administración oral de zinc sobre sensibilidad a la insulina y niveles séricos de leptina y andrógenos en hombres con obesidad. *Rev Méd Chile* 134(3):279-284, 2006.
3. López de Romaña D, Castillo DC, Díaz Granados D. El zinc en la salud humana. *Rev Chil Nutr* 37(2):234-239, 2010.
4. Olza J, Aranceta-Bartrina J, González-Gross M, Ortega RM, Serra-Majem L, Varela-Moreiras G, et al. Reported dietary intake and food sources of zinc, selenium, and vitamins A, E and C in the spanish population: findings from the Anibes study. *Nutrients* 9(7):697, 2017.
5. Guardia Peña O, Ustáriz García C, García García M, Morera Barrios L. Algunas aplicaciones clínicas del zinc y su acción sobre el sistema inmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 27(4):367-381, 2011.
6. Gupta R, Gangoliya S, Singh N. Reduction of phytic acid and enhancement of bioavailable micronutrients in food grains. *J Food Sci Technol* 52(2):676-684, 2015.

7. Bahaciu G, Nicolae C, Şuler A, Segal R. Germinated and lactic fermented soybean seeds, a natural alternative for healthy bones. A scientific approach. *Bulletin UASVM Food Science and Technology* 75(1), 2018.
8. Rubio C, González Weller D, Martín-Izquierdo RE, Revert C, Rodríguez I, Hardisson A. El zinc: oligoelemento esencial. *Nutr Hosp* 22(1):101-107, 2007.
9. Ennes Dourado Ferro F, Sousa Lima VB de, Mello Soares NR, Franciscato Cozzolino SMA, Nascimento Marreiro D do. Biomarkers of metabolic syndrome and its relationship with the zinc nutritional status in obese women. *Nutr Hosp* 26(3):650-654, 2011.
10. Krebs NF. Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. *Ann Nutr Metab* 62(Suppl 1):19-29, 2013.
11. King JC, Brown KH, Gibson RS, Krebs NF, Lowe NM, Siekmann JH, et al. Biomarkers of nutrition for development (BOND) - Zinc review. *J Nutr* 146:858-885, 2015.
12. Ortega RM, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Jiménez AI, López-Sobaler AM, González-Rodríguez LG, et al. Poor zinc status is associated with increased risk of insulin resistance in Spanish children. *Br J Nutr* 107(3):398-404, 2012.
13. Suárez-Ortegón MF, Ordoñez-Betancourth JE, Aguilar-de Plata C. Dietary zinc intake is inversely associated to metabolic syndrome in male but not in female urban adolescents. *Am J Hum Biol* 25(4):550-554, 2013.
14. Azab SF, Saleh SH, Elsaheed WF, Elshafie MA, Sherief LM, Esh AM. Serum trace elements in obese Egyptian children: a case-control study. *Ital J Pediatr* 40(1):20, 2014.
15. García OP, Ronquillo D, Caamaño M del C, Martínez G, Camacho M, López V, et al. Zinc, iron and vitamins A, C and E are associated with obesity, inflammation, lipid profile and insulin resistance in Mexican school-aged children. *Nutrients* 5(12):5012-5030, 2013.
16. Ho M, Baur LA, Cowell CT, Samman S, Garnett SP. Zinc status, dietary zinc intake and metabolic risk in Australian children and adolescents; Nepean Longitudinal Study. *Eur J Nutr* 56(7):2407-2414, 2017.
17. Kelishadi R, Hashemipour M, Adeli K, Tavakoli N, Movahedian-Attar A, Shapouri J, et al. Effect of zinc supplementation on markers of insulin resistance, oxidative stress, and inflammation among prepubescent children with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 8(6):505-510, 2010.
18. Hashemipour M, Kelishadi R, Shapouri J, Sarrafzadegan N, Amini M, Tavakoli N, et al. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and components of the metabolic syndrome in prepubertal obese children. *Hormones* 8(4):279-285, 2009.
19. Lobene AJ, Kindler JM, Jenkins NT, Pollock NK, Laing EM, Grider A, et al. Zinc supplementation does not alter indicators of insulin secretion and sensitivity in black and white female adolescents. *J Nutr* 147(7):1296-1300, 2017.
20. Barnett JP, Blindauer CA, Kassar O, Khazaipoul S, Martin EM, Sadler PJ, et al. Allosteric modulation of zinc speciation by fatty acids. *Biochim Biophys Acta* 1830:5456-5464, 2013.
21. Ghosh A, Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J Biomed Sci* 24:1-15, 2017.
22. Hernández MC, Rojas P, Carrasco F, Basfi-fer K, Codoceo J, Inostroza J, et al. La suplementación con zinc reduce la concentración de ácidos grasos libres en pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Chil Nutr* 47(6):1000-1008, 2020.
23. Hiromura M, Sakurai H. Action mechanism of metallo-allixin complexes as antidiabetic agents. *Pure Appl Chem* 80:2727-2733, 2008.
24. Umrani RD, Paknikar KM. Zinc oxide nanoparticles show antidiabetic activity in streptozotocin-induced type 1 and 2 diabetic rats. *Nanomedicine (Lond)* 9:89-104, 2014.
25. Vardatsikos G, Pandey NR, Srivastava AK. Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of zinc. *J Inorg Biochem* 120:8-17, 2013.
26. Tianjiao Z, Qiongfang H, Yangni S, Wuyi S, Qiong H & Wei W. Zinc and its regulators in

- pancreas. *Inflammopharmacology* 27:453-464, 2019.
27. Valenzuela R, Videla LA. Impact of the co-administration of n-3 fatty acids and olive oil components in preclinical nonalcoholic fatty liver disease models: a mechanistic view. *Nutrients* 12:499, 2020.
28. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol* 20:9330-9337, 2014.
29. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, Basfi-Fer K, Hernández MC, Pérez A. Nutritional effects of zinc on metabolic syndrome and type 2 diabetes: mechanisms and main findings in human studies. *Biol Trace Elem Res* 188(1):177-188, 2019.
30. Norouzi S, Adulcikas J, Sohal SS, Myers S. Zinc stimulates glucose oxidation and glycemic control by modulating the insulin signaling pathway in human and mouse skeletal muscle cell lines. *PLoS One* 13(1):e0191727, 2018.
31. Martins de Albuquerque F, De Santis Filgueiras M, Pereira Rocha N, Pereira Castro AP, Cupertino Milagres L, Pessoa MC, et al. Associação das concentrações séricas de zinco com hipercolesterolemia e resistência à insulina em crianças brasileiras. *Cad Saúde Pública* 34(1):e00175016, 2018.
32. Ranasinghe P, Wathurapatha W, Ishara M, Jayawardana R, Galappatthy P, Katulanda P, et al. Effects of zinc supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab (Lond)* 12(1):26, 2015.
33. Marly Freitas de Carvalho L, Batista Beserra J, Sousa Carvalho L de, Batista Sousa C de, Rebêlo Sampaio Paz SM da, Melo dos Santos M. Association between magnesium, selenium and zinc consumption and lipid profile of Brazilian adolescents. *Rev Chil Nutr* 47(5):757-764, 2020.
34. Ranasinghe P, Wathurapatha WS, Galappatthy P, Katulanda P, Jayawardana R, Constantine GR. Zinc supplementation in prediabetes: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Diabetes* 10(5):386-397, 2018.
35. Uscátegui RM, Álvarez M, Laguado I, Soler W, Martínez, L, Arias R, et al. Factores de riesgo cardiovascular en niños de 6 a 18 años de Medellín (Colombia). *An Pediatr* 58(5):411-417, 2003.
36. Ripa S, Ripa R. Zinc y aterosclerosis. *Minerva Med* 5(12):647-654, 1994.
37. Foster M, Petocz P, Samman S. Effects of zinc on plasma lipoprotein cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 210(2):344-352, 2010.
38. El Dib R, Gameiro O, Ogata M, Módolo N, Braz L, Jorge E, et al. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults with insulin resistance. *Cochrane Database Syst Rev* 5: Cd005525, 2015.
39. Islam M, Attia J, Ali L, McEvoy M, Selim S, Sibbritt D, et al. Zinc supplementation for improving glucose handling in pre-diabetes: A double blind randomized placebo controlled pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 115:39-46, 2016.

# Terapia dual y enfermedad cardiovascular

## *Dual therapy and cardiovascular disease*

Dr. Juan Patricio Nogueira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Médico endocrinólogo y experto en lípidos. Investigador Adjunto del CONICET, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

### ¿QUÉ ENTENDEMOS POR TERAPIA DUAL?

Clásicamente, la hipercolesterolemia podía tener dos orígenes, la mayor producción hepática o la mayor absorción intestinal de colesterol; desde el punto de vista fisiopatológico, encontramos pacientes con mayor síntesis hepática o con mayor absorción intestinal de colesterol. Un ejemplo de pacientes con mayor absorción de colesterol intestinal son aquellos con diabetes tipo 2 que presentan mayor expresión de las proteínas MTP y NLCP-1 a nivel duodenal.<sup>1</sup>

Se ha observado que los pacientes tratados con un inhibidor de la síntesis hepática, como lo es la estatina, tienen como mecanismo de compensación mayor absorción intestinal de colesterol; por su parte, aquellos tratados con un inhibidor de la absorción del colesterol intestinal, como el ezetimibe, tienen aumentada la síntesis hepática por un mecanismo de retroalimentación.<sup>2,3</sup>

Entendidos los mecanismos de hipercolesterolemia, la terapia dual consiste en administrar, generalmente a dosis mínima, un inhibidor de la síntesis como una estatina, y un inhibidor de la absorción como lo es el ezetimibe.

### ¿CUÁL ES LA EFICACIA LIPÍDICA Y LA SEGURIDAD DE LA TERAPIA DUAL?

La eficacia lipídica en términos de reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) o en términos de reducción de la apolipoproteína B (apoB) son variables dependientes de la dosis de la combinación utilizada; en el país

contamos con dosis variables de atorvastatina que van de 10 a 40 mg en combinación con una dosis única de ezetimibe, o bien dosis de rosuvastatina de 10 o 20 mg en combinación también con una dosis única de ezetimibe. En general, la reducción del LDLc es del orden del 40% al 60%, y de la apoB del 30% al 40%, aproximadamente.<sup>2</sup>

Se ha demostrado que la terapia dual consiste en combinaciones seguras desde el punto de vista efectos adversos hepáticos, musculares y cognitivos.

### ¿QUÉ EVIDENCIA TENEMOS SOBRE LA REDUCCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES?

Cuando se analizaron eventos cardiovasculares, debemos citar al estudio IMPROVE-IT, con 18 144 pacientes en prevención secundaria; la rama de ezetimibe + simvastatina terminó con 53.7 mg/dl de LDLc, en comparación con la rama de simvastatina sola, que finalizó con 69.5 mg/dl de LDLc; la reducción de eventos fue del 7%.<sup>4</sup>

### ¿QUÉ GRUPOS DE PACIENTES PODRÍAN BENEFICIARSE MÁS CON LA TERAPIA DUAL?

Los análisis en subgrupos han mostrado mayor reducción del LDLc en pacientes con diabetes tipo 2; esta mayor respuesta se debe, probablemente, a la mayor expresión del receptor NCLP-1 que presentan estos pacientes.

Se observó mayor reducción de eventos en pacientes mayores de 75 años en la rama de terapia dual vs. la monoterapia.<sup>5</sup>

## ¿QUÉ DICEN LAS PRINCIPALES GUÍAS ACTUALES SOBRE SU USO?

Las guías de lípidos de 2019 ha incorporado la terapia dual luego de la aparición del estudio IMPROVE-IT, originalmente la han incorporado como biterapia en pacientes de riesgo alto y muy alto que no lleguen a la meta de LDLc < 70 o LDLc < 55 mg/dl.

En cambio, las guías recientemente publicadas de terapias no estatínicas tienen una mirada más flexible, y ubican a la terapia dual como una opción más entre los otros hipolipemiantes como lo es el ácido bempedoico o el inclisirán.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vergès B. Intestinal lipid absorption and transport in type 2 diabetes. *Diabetologia* 65(10):1587-1600, Oct 2022.

2. Niedzielski M, Broncel M, Gorzelak-Pabiś P, Woźniak E. New possible pharmacological targets for statins and ezetimibe. *Biomed Pharmacother* 129:110388, Sep 2020.

3. Bahiru E, Hsiao R, Phillipson D, Watson KE. Mechanisms and treatment of dyslipidemia in diabetes. *Curr Cardiol Rep* 23(4):26, Mar 2021.

4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 372(25):2387-2397, Jun 2015.

5. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: Results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 137(15):1571-1582, Abr 2018.

# Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y eventos cardiovasculares en adultos

## *Childhood cardiovascular risk factors and adult cardiovascular events*

Dra. Valeria Zago<sup>1</sup>

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

El trabajo publicado por Jacobs y col.,<sup>1</sup> tiene como objetivo principal evaluar si factores de riesgo cardiovasculares tradicionales en la infancia están asociados con el surgimiento posterior de eventos cardiovasculares en adultos.

Los autores realizaron un estudio de cohorte prospectivo que involucró a participantes del Consorcio de Cohortes Cardiovasculares Infantiles Internacionales (i3C), el cual incluye siete cohortes de Estados Unidos, Finlandia y Australia; los datos se obtuvieron desde la primera infancia hasta la adolescencia (con edades entre 3 y 19 años) y, posteriormente, durante la vida adulta, con un seguimiento medio de 35 años. En este estudio se incluyeron 38 589 participantes (de los 42 324 inscritos originalmente en las siete cohortes) con información para el seguimiento. Debido a que se utilizaron diferentes protocolos en cada cohorte participante, los datos de riesgo cardiovascular (CV) se armonizaron y luego se incorporaron en una única base de datos.

Los investigadores evaluaron cinco factores de riesgo: índice de masa corporal, presión arterial sistólica, niveles de colesterol total y triglicéridos plasmáticos, y tabaquismo juvenil, los cuales se analizaron con el uso de puntajes z de riesgo específico para la edad y el sexo derivados del i3C y con un puntaje z de riesgo combinado de los cinco factores. Se analizó una puntuación z de riesgo combinado de adultos algebraicamente comparable (antes de cualquier evento CV) junto con los factores

de riesgo de la infancia. Los resultados del estudio fueron eventos CV fatales y eventos CV fatales o no fatales, y los análisis se realizaron después de imputación múltiple con el uso de regresión de riesgos proporcionales.

En esta investigación los autores encontraron que, entre los participantes con un promedio de edad de 46 años, hubo 319 muertes relacionadas con enfermedad CV (ECV) y un total de 776 eventos de ECV fatales o no fatales; estos eventos se asociaron de manera positiva con los factores de riesgo CV de la niñez, evaluados individualmente y en combinación, de manera incremental y gradual.

Si bien los autores reconocen ciertas limitaciones en el desarrollo del estudio, como el registro de los eventos CV no fatales, ya que no se pudo contactar al 46% de las muestras y el número limitado de participantes no blancos, lo cual limita la generalización de los resultados, los componentes de la puntuación de riesgo fueron claros y directos, y los análisis se realizaron cuidadosamente.

### COMENTARIO

Las ECV causadas por la aterosclerosis no suelen manifestarse antes de la mediana edad; sin embargo, debe tenerse en cuenta que el proceso de la enfermedad comienza a edad temprana, como refieren Berenson y col. en una de las observaciones del Estudio de Bogalusa (*The Bogalusa Heart Study*), en el que se demostró aterosclerosis en aorta y

coronarias en autopsias de individuos jóvenes fallecidos por causas no CV, como por ejemplo accidentes.<sup>2</sup> En efecto, otros estudios de cohorte, como el *Cardiovascular Risk* en el estudio de jóvenes finlandeses y el *Muscatine Study*, han demostrado aumento de la calcificación de la arteria coronaria y aumento del grosor de la íntima-media de la arteria carótida entre adolescentes.<sup>3,4</sup>

Más allá de la evidencia, debido a la rareza de la ECV en la infancia, sigue habiendo dudas sobre los méritos de evaluar los factores de riesgo CV en la niñez en lugar de en la edad adulta, cuando las enfermedades clínica y subclínica son prevalentes. Si bien la asociación existente entre factores de riesgo CV y eventos CV en la edad adulta está bien documentada, la evidencia directa de que los factores del riesgo CV en la infancia están relacionados con eventos CV en los adultos ha sido elusiva.

En este sentido, el estudio de Jacobs y col. representa un avance importante en el conocimiento sobre el impacto de los factores de riesgo observados en la niñez y el pronóstico de ECV futura, ya que muestra asociaciones claras entre una puntuación elevada de factores de riesgo y la presencia de ECV documentada en la edad adulta.

Sin embargo, tal como lo destaca Ingelfinger en el comentario editorial publicado en *The New England Journal of Medicine*,<sup>5</sup> existen varias preguntas aún sin respuesta sobre esta asociación y que podrían impactar, sin dudas, en los resultados. ¿Estos factores de riesgo observados durante la niñez y la adolescencia, siguen simplemente hasta la edad adulta en la predicción de eventos de ECV?, ¿estos factores de riesgo de la niñez podrían constituir una evidencia temprana de factores de riesgo del adulto?, ¿factores de riesgo adicionales e independientes modifican más adelante los factores de riesgo de ECV del adulto?

Más allá de estos interrogantes, este trabajo pone en evidencia la necesidad de la identificación y el control de estos factores de riesgo CV desde la infancia, ya que podrían contribuir a disminuir significativamente el riesgo de ECV prematura en la adultez. Entre los factores de riesgo evaluados, con respecto a las dislipemias, cabe resaltar que el diagnóstico de estas en la población pediátrica

sigue siendo un desafío. Las formas genéticas de dislipemias, que implican aumento del riesgo CV futuro, son generalmente asintomáticas en la edad pediátrica; por lo tanto, su pesquisa resulta fundamental para el diagnóstico y el tratamiento precoces. Varias sociedades científicas pediátricas recomiendan la pesquisa universal a los 6 y 10 años, y repetirla a los 17 y 21 años, de esta manera evitar el subdiagnóstico.<sup>6</sup>

A pesar de los avances en el tratamiento farmacológico y quirúrgico de la enfermedad cardíaca, no quedan dudas de que el impacto principal dependerá de las estrategias preventivas efectivas, para mantener una salud CV ideal en la infancia, más allá de la mera identificación de los factores de riesgo en esta población.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jacobs DR Jr, Woo JG, Sinaiko AR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and adult cardiovascular events. *N Engl J Med* 386:1877-1888, 2022.
2. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 338:1650-1656, 1998.
3. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, et al. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: The Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol* 27:277-284, 1996.
4. Hartiala O, Magnussen CG, Kajander S, et al. Adolescence risk factors are predictive of coronary artery calcification at middle age: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Am Coll Cardiol* 60:1364-1370, 2012.
5. Ingelfinger JR. Childhood risk factors and prediction of adult cardiovascular end points. *N Engl J Med* 386(20):1948-1949, May 2022.
6. Sociedad Argentina de Cardiología y la Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso de Prevención Cardiovascular en Infancia y Adolescencia. *Revista Argentina de Cardiología* 87(4):1-85, Jul 2019.

**ESTIMADOS EDITORES:**

Luego de haber leído el “Documento de posición de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) sobre la lipoproteína (a) o Lp(a)” (6[2], 2022), quiero felicitar a los autores por haber realizado una excelente revisión sobre un tema tan actual y aún con tantos interrogantes.

El documento de posición cumple ampliamente el objetivo de realizar una recopilación de toda la información disponible sobre la Lp(a) con relación a su composición, métodos de medición, relación con la enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica, valores de corte para definir el riesgo y fármacos en estudio para disminuir su concentración.

Los autores también hacen referencia a que los niveles elevados de Lp(a) han demostrado ser un factor de riesgo para ECV, especialmente para infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y estenosis valvular aórtica. Por lo tanto, es necesaria su medición y debe realizarse con un ensayo inmunoquímico, calibrado por material de referencia de la Organización Mundial de la Salud y la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* e informado en nanomoles/litro.

En gran medida, los niveles plasmáticos de Lp(a) están determinados genéticamente y es habitual que permanezcan estables a lo largo de la vida, por lo cual una única medición de la Lp(a) en la vida parece suficiente para la mayoría de los individuos.

Los autores coinciden con las normas de la *European Cardiology Society* y la *European Atherosclerosis Society*, que recomiendan la medición de la Lp(a) en todas las personas, no solo para mejorar la evaluación del riesgo, sino también para detectar otros familiares portadores.

Los niveles definitivos de Lp(a) se alcanzan a los 2 años y, a partir de entonces, puede ser un biomarcador fiable para ayudar a evaluar el riesgo de ECV. Sin embargo, hay poca información disponible que ayude a tomar decisiones clínicas en las personas jóvenes (< 18 años).

Es importante destacar que existen factores no genéticos que pueden influir en los niveles de Lp(a), que siempre deben tenerse en cuenta. Así como en la insuficiencia renal crónica, en el síndrome nefrótico y en los pacientes en diálisis peritoneal se observa el aumento de la Lp(a), sus valores disminuyen luego del trasplante renal y durante la hemodiálisis; habitualmente, también se reducen en pacientes con cirrosis hepática y con

hepatitis viral. Además, la Lp(a) disminuye en los pacientes con hipotiroidismo, cuando reciben terapia de reemplazo de hormona tiroidea.

En pacientes posmenopáusicas, la concentración de Lp(a) se encuentra elevada en comparación con las mujeres premenopáusicas. Un metanálisis basado en 24 ensayos controlados y aleatorizados demostró que tanto la terapia de reemplazo hormonal (TRH) como la tibolona redujeron las concentraciones de Lp(a) en las mujeres posmenopáusicas.

La TRH disminuye significativamente las concentraciones de Lp(a), y es más eficaz la administración por vía oral que el estradiol aplicado por vía transdérmica. No obstante, el tipo de TRH, la dosis de estrógenos y el agregado de progestágenos no parecen modificar su efecto reductor.

Sin embargo, considero importante mencionar que, en las mujeres jóvenes con un nivel elevado de Lp(a), también deben abordarse las cuestiones relativas al riesgo trombotico potencial de los anticonceptivos orales y prestar atención a la elección de una formulación con menor riesgo.

Deseo concluir destacando la importancia de solicitar la medición de la Lp(a) en

toda la población, debido a su estrecha relación con la ECV aterosclerótica y la estenosis aórtica, pero el artículo también brinda información actualizada sobre los fármacos en estudio para su tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, Stevenson JC, Godsland IF, Lambrinoudaki I, et al. The

effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein(a) concentrations in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 99:27-36, May 2017.

Enkhmaa B, Berglund L. Non-genetic influences on lipoprotein(a) concentrations. *Atherosclerosis* 349:53-62, May 2022.

Kohn B, Ashraf AP, Wilson

DP. Should lipoprotein(a) be measured in youth? *J Pediatr* 228:285-289, Jan 2021.

Nurmohamed NS, Moriarty PM, Stroes ESG. Considerations for routinely testing for high Lp(a). *Curr Opin Lipidol* 33(3):213-218, Jun 2022.

**Dra. Mabel Graffigna**

*Médica endocrinóloga, Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand", Ciudad de Buenos Aires, Argentina*

# Reglamento de publicaciones

---

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

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

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

## SECCIÓN I

### a) Tipo de estudios

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

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

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

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

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

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

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

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

### b) Duplicación de una publicación

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

### c) Privacidad de los pacientes

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

### d) Autoría

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

## e) Arbitraje

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

## SECCIÓN II

### PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

#### Carta de presentación

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

#### Manuscrito

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

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

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

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

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

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

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

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

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