

Revista Argentina de
LÍPIDOS

Volumen 7 - Número 1 | AÑO 2023

¿Cómo perciben nuestros pacientes las medicaciones que indicamos? Un estudio de medición directa de percepción del uso de estatinas en pacientes que concurren a un centro de atención ambulatoria de cardiología

Dra. María Florencia Pérez, Dr. Martín Schitter, Dr. Pablo Cutine, Dr. Martín Maidana, Dr. Rodrigo Sparza Iraola, Dr. Lucas Müller, Dr. Gustavo Giunta, Dr. Alejandro Hershson

Colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad: ¿mucho es demasiado?

Dr. Santiago Lynch

Inclisiran: una introducción

Dr. Alfredo Lozada

Estudio PROMINENT

Dra. Melina Huerin

Correlación entre puntajes de diagnóstico de quilomicronemia y actividad de lipoproteína lipasa posheparina

Dr. Juan Patricio Nogueira

Etiopatogenia de la hipercolesterolemia en la anorexia nerviosa (a propósito de un caso clínico)

Dra. Silvina Cuartas, Dra. María E. Pérez Torre

1

Volumen 7
Año 2023

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. 7 N° 1, Año 2023

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

ISSN

2545-837X

Edición: Abril 2023

Ciudad de Córdoba

Editada por

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

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	1	Dr. Juan Patricio Nogueira
ARTÍCULO ORIGINAL	3	¿Cómo perciben nuestros pacientes las medicaciones que indicamos? Un estudio de medición directa de percepción del uso de estatinas en pacientes que concurren a un centro de atención ambulatoria de cardiología <i>Dra. María Florencia Pérez, Dr. Martín Schitter, Dr. Pablo Cutine, Dr. Martín Maidana, Dr. Rodrigo Sparza Iraola, Dr. Lucas Müller, Dr. Gustavo Giunta, Dr. Alejandro Hershson</i>
REVISIÓN	10	Colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad: ¿mucho es demasiado? <i>Dr. Santiago Lynch</i>
ENTREVISTA CON EXPERTOS	14	Inclisiran: una introducción <i>Dr. Alfredo Lozada</i>
ACTUALIZACIONES	16	Estudio PROMINENT <i>Dra. Melina Huerin</i>
	18	Correlación entre puntajes de diagnóstico de quilomicronemia y actividad de lipoproteína lipasa posheparina <i>Dr. Juan Patricio Nogueira</i>
CASO CLÍNICO	19	Etiopatogenia de la hipercolesterolemia en la anorexia nerviosa (a propósito de un caso clínico) <i>Dra. Silvina Cuartas, Dra. María E. Pérez Torre</i>
CARTAS AL EDITOR	23	
REGLAMENTO DE PUBLICACIONES	26	

Estimados Lectores

La primera edición del séptimo volumen de la Revista Argentina de Lípidos incluye una variada cantidad de artículos.

El artículo original describe un estudio de medición directa de percepción del uso de estatinas en pacientes que concurren a un centro de atención ambulatoria de cardiología. Las percepciones negativas respecto a la medicación cardiovascular fueron frecuentes en esta población. En este estudio observacional se analizaron 268 pacientes que asisten a un centro cardiológico; se encontró que los participantes percibían mayores beneficios con el uso de aspirina que con las estatinas. Estos resultados destacan la necesidad de optimizar la educación en prevención cardiovascular.

En el artículo especial contamos con una excelente actualización del potencial proaterogénico de los niveles elevados de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc): ¿mucho es demasiado? Es sabido que, de acuerdo con lo observado en estudios epidemiológicos, tanto los niveles muy bajos como los muy elevados de HDLc se asocian con un incremento en la mortalidad de cualquier causa. Al parecer, tener valores extremadamente elevados se acompaña de una fracción de HDLc disfuncional, observándose una curva de tipo U ante valores < 30 mg/dl y valores > 100 mg/dl.

Continuamos con la sección de entrevistas con expertos; en esta oportunidad, con el Dr. Alfredo Lozada –miembro fundador de la Sociedad Argentina de Lípidos–, que aborda el uso racional del inclisiran, un nuevo modelo de frenar la síntesis de ARN de la PCSK9. Este mecanismo tiene como ventaja obtener una meseta de la proteína PCSK9, la cual se correlaciona con valores establemente bajos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), cuando se los compara con anticuerpos monoclonales como evolucumab y alirocumab; además, tiene una cinética de tipo quincenal o mensual, lo cual permite obtener mayor variabilidad en los niveles de LDLc y no presentar un efecto meseta como sucede con el inclisiran.

También, presentamos dos actualizaciones bibliográficas: la primera sobre el estudio PROMINENT, con el uso de pema fibrato, un nuevo modulador selectivo del receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas (SPPARM). El objetivo de este trabajo fue evaluar si el pema fibrato reduce los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2, hipertrigliceridemia leve a moderada, bajos niveles de HDLc y que se encuentran en tratamiento con estatinas. El pema fibrato no redujo los eventos cardiovasculares, en comparación con placebo, en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertrigliceridemia leve a moderada. Esto podría deberse a un aumento de los valores de LDLc y apolipoproteína B (apoB), cercano al 12%. En la segunda actualización bibliográfica, se analizaron dos sistemas de puntaje diagnóstico para el síndrome de quilomicronemia familiar: el puntaje de Moulin y el puntaje de Brisson. Ambos han mostrado buena correlación con la actividad de lipoproteína lipasa, lo cual nos permite usar cualquiera de estas escalas diagnósticas, conservando buena sensibilidad y especificidad.

Además, brindamos un caso clínico sobre la relación entre la anorexia nerviosa y la hipercolesterolemia familiar.

También, contamos en este volumen con dos cartas al editor.

Les deseo una buena lectura en esta primera edición del séptimo volumen de la RAL.

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

¿Cómo perciben nuestros pacientes las medicaciones que indicamos? Un estudio de medición directa de percepción del uso de estatinas en pacientes que concurren a un centro de atención ambulatoria de cardiología

How do our patients perceive the medications we indicate? A direct measurement study of perception of statin use in patients attending an outpatient cardiology care center

Dra. María Florencia Pérez¹, Dr. Martín Schitter¹, Dr. Pablo Cutine¹, Dr. Martín Maidana¹, Dr. Rodrigo Sparza Iraola¹, Dr. Lucas Müller¹, Dr. Gustavo Giunta¹, Dr. Alejandro Hershson¹

¹Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Universidad Favaloro, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción: La terapia cardiovascular en el contexto de la prevención primaria y secundaria, reduce la tasa de eventos graves. Sin embargo, la falta de adhesión al tratamiento compromete su eficacia.

Objetivos: Evaluar la percepción del paciente sobre el uso de medicación cardiovascular y detectar posibles causas de baja adhesión.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo y prospectivo, realizado entre enero y marzo de 2022. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que acudieron a la consulta de cardiología. La encuesta consistió en un autoinforme de datos antropométricos y clínicos. Se utilizaron las escalas validadas *The Beliefs About Medicines Questionnaire* (BMQ) para evaluar el conocimiento del paciente sobre el uso de medicamentos en general y, específicamente, sobre el tratamiento con estatinas y aspirina.

Resultados: Se incluyeron 268 pacientes (edad promedio 64.1 ± 14.1 años, 47.8% mujeres). En el BMQ general, el 23.5% consideró que los médicos utilizan demasiados medicamentos, el 42.9% coincidió en que los médicos confían demasiado en los medicamentos, y el 28% afirmó que si los médicos tuvieran más tiempo en la consulta prescribirían menos medicamentos. En cuanto a la percepción de un eventual daño, el 13.1% afirmó que la mayoría de los medicamentos son adictivos y el 8.6% que los remedios naturales son más seguros. En el BMQ específico del uso de estatinas, el 31.3% de los pacientes refieren que su salud depende de ellas y el 51.5% que evitan que su enfermedad empeore, aunque el 32.1% se muestra preocupado por tener que tomarlas o por sus efectos a largo plazo. En prevención primaria, el 41.7% y el 17.5% consideraron que la aspirina y las estatinas serían beneficiosas, respectivamente ($p < 0.0001$). El 35.8% y 17.5% consideraron que los beneficios de la aspirina y las estatinas superan los riesgos, respectivamente ($p < 0.0001$).

Conclusión: Las percepciones negativas respecto a la medicación cardiovascular fueron frecuentes en esta población. Los pacientes percibían mayores beneficios con el uso de aspirina que con las estatinas. Nuestros resultados destacan la necesidad de optimizar la educación en prevención cardiovascular.

PALABRAS CLAVE: adhesión, prevención cardiovascular, estatinas, percepción, aspirina.

Abstract

Introduction: Cardiovascular therapy in the context of primary and secondary prevention reduces the rate of major events. However, the lack of adherence to treatment compromises its efficacy.

Objective: Evaluate the patient's perception of the use of cardiovascular medication and detect possible causes of low adherence.

Methods: Observational, descriptive, prospective study, conducted between January and March 2022. Patients older than 18 years who attended the cardiology clinic were included. The survey consisted of a self-report of anthropometric and clinical data. The validated scales *The Beliefs About Medicines Questionnaire* (BMQ) were used to assess the patient's knowledge about medication use in general and specifically about statin and aspirin treatment.

Results: In total, 268 patients were included (mean age 64.1 ± 14.1 years, 47.8% women). In the general BMQ questionnaire, 23.5% considered that doctors use too many medicines, 42.9% agreed that doctors trust medicines too much, 28% stated that if doctors had more time in the consultation they would prescribe fewer medications. Regarding the perception of eventual harm, 13.1% stated that most medications are addictive and 8.6% that natural remedies are safer. In the specific BMQ on the use of statins, 31.3% of the patients reported that their health depends on them and 51.5% that they prevent their disease from getting worse, although 32.1% are concerned about having to take them or for its long-term effects. In primary prevention, 41.7% and 17.5% considered that aspirin and statins would be beneficial, respectively ($p < 0.0001$). In addition, 35.8% and 17.5% considered that the benefits of aspirin and statins outweigh the risks, respectively ($p < 0.0001$).

Conclusion: Negative perceptions regarding cardiovascular medication were frequent in this population. Patients perceived greater benefits with the use of aspirin than with statins. Our results highlight the need to optimize education in cardiovascular prevention.

KEYWORDS: adherence, cardiovascular prevention, statins, perception, aspirin.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) sigue siendo la principal causa de muerte a nivel mundial, a pesar de los avances en prevención que se han dado en los últimos años.¹ La seguridad y eficacia de los medicamentos hipolipemiantes, en particular las estatinas, ha llevado a que estos fármacos estén entre las recomendaciones más relevantes de las guías de prevención.^{2,3} Sin embargo, el resultado de estos estudios no se traslada a la utilización cotidiana de estos medicamentos en nuestro medio.⁴ Este hecho cobra un gran sentido ya que la falta de adhesión a los hipolipemiantes está directamente vinculada a la mortalidad cardiovascular.⁵ Entre las diferentes variables que determinan la adhesión, está la percepción de los pacientes.⁶ La opinión actual de los sujetos sometidos a medicación cardiovascular es poco conocida en nuestro medio, y este es un tema con gran influencia sobre el cumplimiento del tratamiento.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la percepción de los pacientes sobre la medicación cardiovascular. Además, se planteó conocer la opinión sobre el uso de estatinas y aspirina como fármacos en prevención cardiovascular.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó con un diseño observacional y transversal, en el ámbito de consultorios externos del Hospital Universitario Fundación Favaloro, en la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Se incluyeron todos los individuos de ambos sexos con una edad mayor de 18 años que acudieron a una consulta de cardiología clínica entre enero y marzo de 2022. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional.

Los parámetros clínicos y antropométricos fueron recolectados mediante una encuesta anónima que consistió en 14 preguntas de autoconocimiento. Se interrogó sobre antecedentes de hipertensión arterial, dislipidemia o diabetes, y uso de

medicaciones específicas para estos cuadros clínicos. Se definió tabaquismo en los pacientes que hubieran fumado al menos un cigarrillo en los últimos 6 meses y más de 100 cigarrillos a lo largo de su vida. La presencia de accidente cerebrovascular (ACV), infarto de miocardio (IAM), cirugía de *bypass* o angioplastia previamente documentados fueron valorados como antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Se utilizó la escala validada *The Beliefs About Medicines Questionnaire* (BMQ-general), que consta de 8 preguntas dirigidas a interrogar acerca de las creencias de los fármacos en general, para evaluar la percepción de los pacientes sobre el uso de su medicación. Para interiorizarnos específicamente sobre el tratamiento con aspirina y estatinas, se utilizó la sección BMQ-específico. Esta incluye preguntas destinadas a evaluar las creencias sobre la necesidad de la medicación prescrita, las preocupaciones sobre los efectos perjudiciales, el peligro de la dependencia y la toxicidad a largo plazo.⁷

Diseñamos una sección de 5 preguntas para interrogar acerca del uso de aspirina y estatinas en el contexto de prevención primaria, indagando sobre la opinión de los pacientes en la utilización de estos agentes en una persona sana sin antecedentes de IAM ni ACV.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describen como media \pm desviación estándar. Las variables categóricas se describen como número total y porcentaje, y se compararon con la prueba de chi al cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Un total de 268 pacientes participaron del estudio. La edad promedio fue de 64.1 ± 14.1 años, y el 47.8%

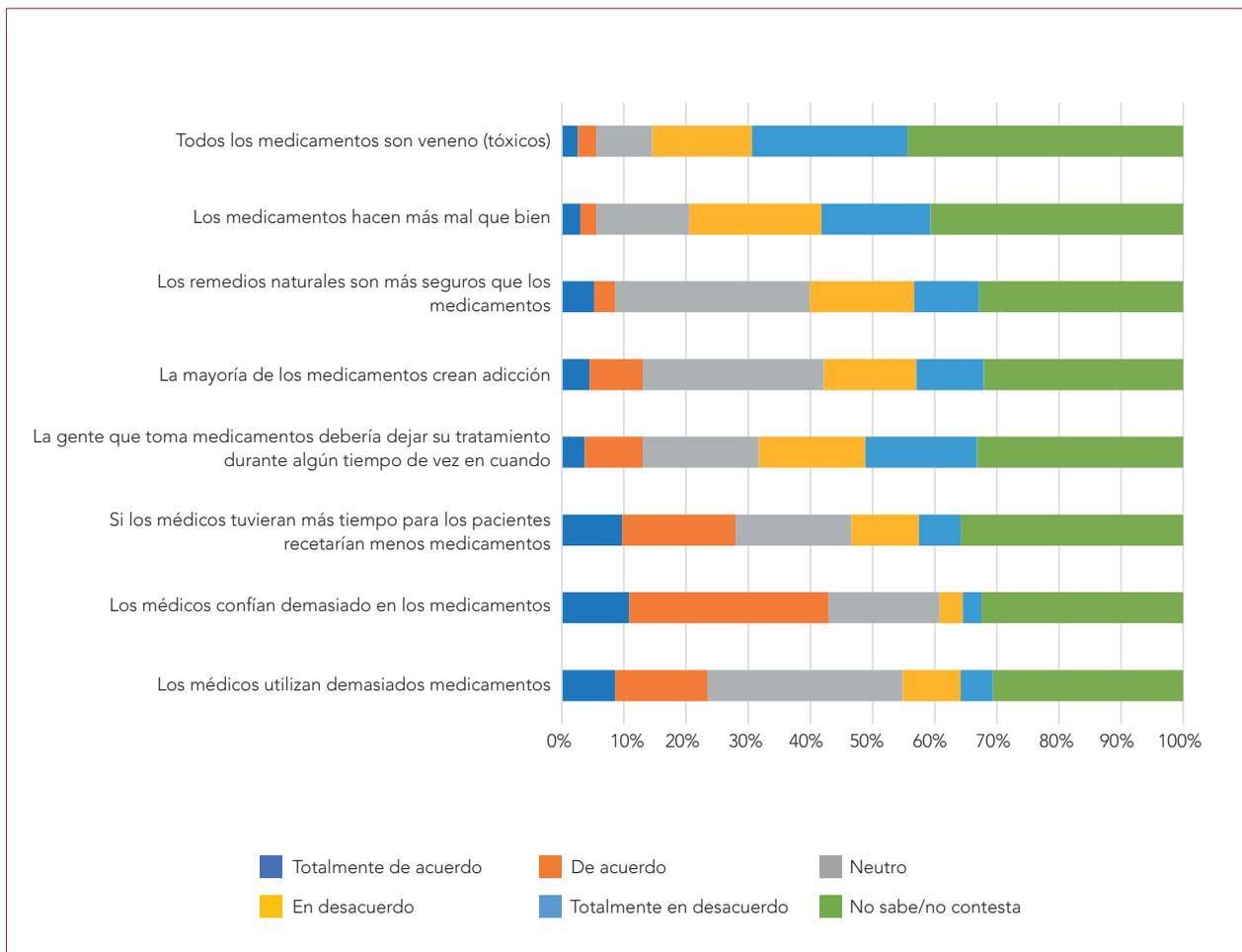


Figura 1. Percepción de los pacientes sobre el uso de medicación cardiovascular (BMQ-general).

eran de sexo femenino. El factor de riesgo que se presentó con mayor frecuencia fue la hipertensión arterial (56.3%), seguido por la dislipidemia (28%), la diabetes (20.1%) y el tabaquismo (14.2%). Al momento de la encuesta, el 50.7% de los pacientes reconocieron ser ex tabaquistas. En concordancia con estos datos, el 50% de esta población recibía un tratamiento hipolipemiante, y el 20.9% un fármaco para controlar la glucemia. Con respecto a los antecedentes de enfermedad cardiovascular, el 15.7% había tenido un IAM, el 7.5% un ACV, el 11.6% había sido revascularizado por *bypass* coronario y el 17.9% por angioplastia. En todas las categorías autoevaluadas el porcentaje de “no sabe” o “no contesta” (ns/nc) fue bajo (< 3%).

Se interrogó acerca del uso de medicación cardiovascular mediante el BMQ-general (Figura 1). Con respecto a la percepción de los pacientes de un eventual daño, el 23.5% consideró que los médicos

utilizan demasiados medicamentos, el 42.9% que los médicos confían demasiado en los medicamentos y el 28% que si los médicos tuvieran más tiempo en la consulta prescribirían menos fármacos. Por otro lado, el 13.1% consideró que la gente debería dejar su medicación periódicamente, el 13.1% afirmó que la mayoría de los fármacos son adictivos y el 8.6% que los remedios naturales son más seguros. Finalmente, el 5.6% consideró que el perjuicio de la medicación supera el beneficio, y 5.6% consideró que las medicaciones son tóxicas.

A su vez, se implementó un BMQ específico sobre el uso de estatinas (Figura 2), en el cual se puso de manifiesto que el 31.3% de los pacientes consideran que su salud depende de ellas, el 17.2% piensa que su vida sería imposible sin estatinas, el 19.4% que estarían muy enfermos sin estos fármacos, el 18.6% que el futuro de su salud depende de las estatinas y el 51.5% que estas evitan que su enfermedad

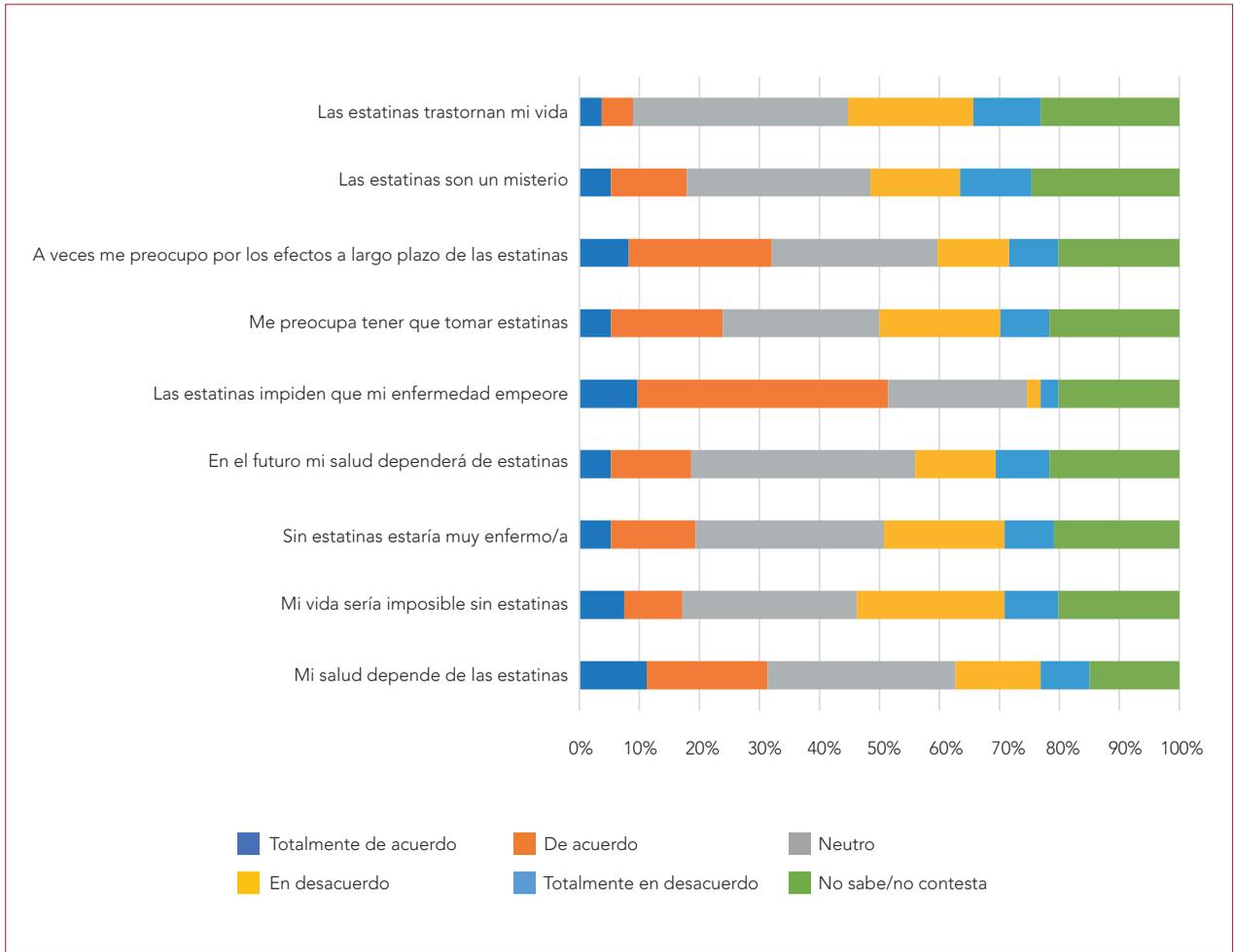


Figura 2. Percepción de los pacientes sobre el uso de estatinas (BMQ-específico).

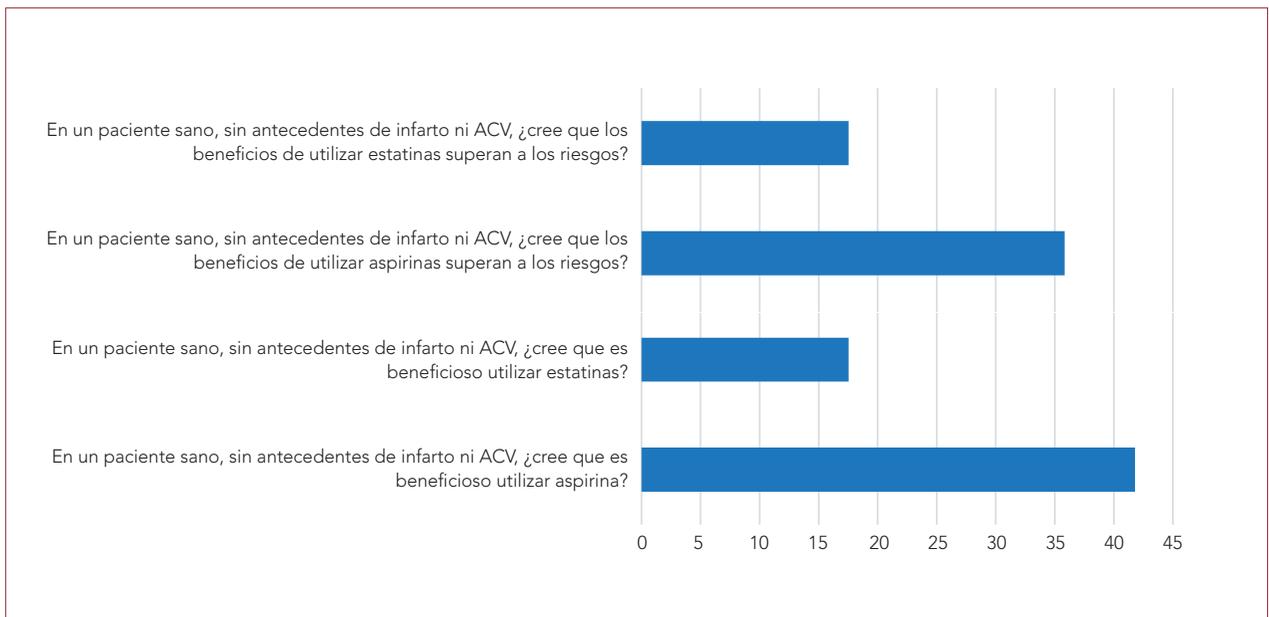


Figura 3. Percepción de los beneficios de aspirina y estatinas.

*p < 0.0001

ACV, accidente cerebrovascular.

empeore. Por otro lado, el 32.1% de los pacientes están preocupados por tomar estas medicaciones por un tiempo prolongado. Un grupo minoritario consideró que estos agentes son un misterio (17.9%) o que las estatinas trastornan sus vidas (8.9%).

Se interrogó acerca del uso de aspirina y estatinas en prevención primaria (Figura 3). El 41.7% de los individuos señaló que la aspirina sería beneficiosa en este contexto, mientras que solo el 17.5% observó lo mismo con respecto a las estatinas ($p < 0.0001$). En cuanto a la valoración del riesgo-beneficio, el 35.8% de los encuestados respondió que los beneficios de la aspirina superan los riesgos, mientras que solo el 17.5% contempló la misma relación con las estatinas ($p < 0.0001$).

DISCUSIÓN

A pesar de la reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares (ECV) demostrada por la implementación de la terapia cardiovascular, gran parte de los pacientes de nuestro medio no se encuentran recibiendo un tratamiento farmacológico adecuado, lo cual impacta en su pronóstico.^{8,9} En algunas series, aun en pacientes en prevención secundaria, el uso de estatinas fue muy bajo (18%).⁹ A nivel mundial, aproximadamente un 50% de los pacientes que han presentado ECV (ACV o IAM) no reciben ninguna medicación como prevención secundaria.¹⁰ El beneficio cardiovascular derivado de estos fármacos está ligado de manera ineludible a la adhesión terapéutica.¹¹ Tal es así que recientemente se ha demostrado una reducción de los ECV con una medida que aborda de manera exclusiva a la adhesión de los pacientes: la polipíldora. En el estudio SECURE se observó una reducción en el criterio de valoración primario combinado de ECV, que incluye mortalidad de origen cardiovascular. Es importante destacar que el beneficio atribuido está ligado a la simplificación del esquema terapéutico, facilitando la toma de la medicación por parte de los pacientes.¹²

Según la Organización Mundial de la Salud, la adhesión terapéutica se define como “el grado en el que la conducta de una persona, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional

sanitario”.¹³ El problema de la adhesión es complejo, e intervienen múltiples factores. Desde los asociados con la terapia, como el tratamiento de condiciones asintomáticas, la distancia temporal con el evento que motiva el tratamiento,¹⁴ la periodicidad de los controles, los eventos adversos, la polifarmacia y la complejidad del tratamiento. También elementos relacionados con el paciente y con su entorno, como factores socioeconómicos, acceso a la salud, factores culturales, edad, estado de salud; así como el sistema de salud y la relación médico-paciente, entre otros.¹⁵ Muchos de estos factores confluyen en las perspectivas y los conceptos del paciente respecto a su tratamiento, lo que denominamos percepción.

En un relevamiento realizado recientemente por la *World Heart Federation*, se evaluó la percepción de pacientes y médicos respecto al tratamiento con estatinas. Debe remarcarse que no hubo medición directa de la percepción de los pacientes, sino que se interrogó a los médicos participantes sobre este parámetro. Los resultados fueron desalentadores en los países de bajos recursos. Resulta llamativo que el 60% de los profesionales reportaron “incomodidad” al prescribir estatinas de alta intensidad, y hasta el 25% se sentía de la misma forma respecto de “bajar los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) demasiado”. A su vez, informaron que el 70% de sus pacientes consideraban inseguros los medicamentos para el descenso del colesterol.⁶

Nuestro trabajo buscó evaluar los problemas de adhesión desde la perspectiva del paciente, es decir, su percepción respecto al tratamiento. Por tal motivo, la herramienta de recopilación de datos fue una encuesta de autoconocimiento. Llamativamente, en nuestro estudio notamos una alta frecuencia de percepción negativa ante las preguntas: ¿los médicos confían demasiado en los medicamentos?, ¿si los médicos tuvieran más tiempo para los pacientes, recetarían menos medicamentos?, ¿la mayoría de los medicamentos crean adicción?, ¿todos los medicamentos son venenos? Dichos resultados sugieren que la percepción negativa acerca del uso de fármacos cardiovasculares en nuestros pacientes puede ser una posible causa de la baja adhesión terapéutica.

En cuanto al tratamiento en prevención primaria y secundaria, las estatinas han demostrado gran impacto en la reducción del riesgo cardiovascular y seguridad en el uso a largo plazo, y son fuertemente recomendadas en diferentes documentos de consenso.^{2,3} A pesar de ello, existe una brecha entre este beneficio y la opinión o el prejuicio que presentan los pacientes. Por otro lado, en los últimos años el uso de aspirina en prevención primaria ha sido cuestionado, producto de su falta de beneficio en grandes ensayos clínicos.¹⁶⁻¹⁸ La percepción de los pacientes en nuestro estudio resultó ser opuesta a la evolución de la evidencia en los últimos años, donde fue más habitual una percepción perjudicial de las estatinas y beneficiosa de la aspirina. Estos resultados coinciden con referencias a nivel mundial. Diferentes reportes de distintas partes del mundo demostraron que, independientemente de la presencia de enfermedad cardiovascular, existe un alto consumo de aspirina por parte de los pacientes. Incluso en algunas ocasiones, deciden consumirla sin una previa prescripción médica.^{19,20} En coincidencia, en el estudio PURE,¹⁰ el 33% de los pacientes en prevención secundaria estaba bajo tratamiento con antiagregantes, mientras que solo el 17.7% lo estaba con estatinas. Debemos encontrar factores que justifiquen la negativa de los pacientes hacia las estatinas y la fácil adhesión al tratamiento con aspirina. Seguramente, la mayor accesibilidad a la aspirina, su bajo costo, su antigüedad en el mercado y el efecto de campañas publicitarias, entre otros factores, pueden ser parte de la explicación del fenómeno.

Es nuestro deber encontrar estrategias de intervención para evaluar la adhesión terapéutica y, de este modo, disminuir el riesgo cardiovascular. En la actualidad, la información es escasa acerca de cómo las diferentes herramientas de valoración de adhesión impactan en la evolución clínica y el pronóstico de nuestros pacientes.²¹ Sin embargo, existe evidencia suficiente para demostrar que la adecuada adhesión terapéutica disminuye significativamente los ECV.²²⁻²⁵ Posiblemente, estrategias orientadas a mejorar la percepción de los pacientes constituyan una oportunidad para mejorar la adhesión, instaurando políticas de información y docencia que ayuden a reforzar conceptos actuales en prevención cardiovascular.

Entre las limitaciones de nuestro estudio debemos destacar que este se ve sesgado a una población que acude a una consulta cardiológica en un centro de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, por lo que no representa a la población de todo el país. Es posible que algunas preguntas de la encuesta no hayan sido interpretadas correctamente por los participantes, lo que generó un porcentaje de “ns/nc”. Sin embargo, consideramos que el hecho de que esta población con alta incidencia de factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular documentada haya percibido de forma negativa el uso de medicamentos cardiovasculares, debe ser un significativo llamado de atención.

CONCLUSIÓN

Las percepciones negativas respecto a la medicación cardiovascular fueron frecuentes en esta población, lo que afecta principalmente al uso de estatinas. La percepción de los pacientes acerca de los medicamentos utilizados en prevención primaria y secundaria es un pilar fundamental para lograr una adecuada adhesión terapéutica. Estos datos pueden ser útiles en el futuro para mejorar la comunicación y la educación de los pacientes. Estudios prospectivos podrían validar las repercusiones de estos hallazgos sobre la incidencia de ECV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 76(25):2982–3021, 2020.
2. 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: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 41(1):111-188, 2020.
3. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline

- on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 73:e285–e350, 2019.
4. Sigal AR, Antonioli M, López Santi P, Aquino N, Lerech E, Botto F. Uso de agentes hipolipemiantes y cumplimiento de metas terapéuticas en pacientes de alto riesgo cardiovascular en la República Argentina. *Revista del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología* 160:0168-0175, 2021.
 5. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association of statin adherence with mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 4(3):206-213, 2019.
 6. Ray KK, Ference BA, Séverin T, Blom D, Nicholls SJ, Shiba MH, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Global Heart* 17(1):75, 2022.
 7. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology & Health* 14(1):1-24, 1999.
 8. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu T, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med* 371:818-827, 2014.
 9. Avezum A, Oliveira GBF, Lanasy F, Lopez-Jaramilloz P, Diaz R, Miranda JJ, et al. Secondary CV prevention in South America in a community setting. The PURE Study. *Glob Heart* 12(4):305-313, 2017.
 10. Yusuf S, Islam, S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *The Lancet* 378:1231–1243, 2011.
 11. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 353:487-497, 2005.
 12. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 387(11):967-977, 2022.
 13. Sabaté E, World Health Organization (Eds.). Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization, Geneva; 2003.
 14. EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 26:824-835, 2019.
 15. Murphy A, Palafox B, O'Donnell O, Stuckler D, Perel P, AlHabib KF, et al. Inequalities in the use of secondary prevention of cardiovascular disease by socioeconomic status: evidence from the PURE observational study. *Lancet Glob Health* 6:e292–301, 2018.
 16. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al; ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 379(16):1509-1518, 2018.
 17. Davidson KW, Barry M, Mangione C, Cabana M, Chelmow D, Coker T, US Preventive Services Task Force. Aspirin use to prevent cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 327(16):1577-1584, 2022.
 18. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 379:1529-1539, 2018.
 19. Alghadeer S, Alwhaibi A, Alhossan A, Babelghaith S, Mubarak A, Samreen S, et al. Aspirin use among Saudi adults: The prevalence and users' characteristics. *Saudi Pharm J* 30(4):340-346, 2022.
 20. Evolución de la dispensa de aspirina 0,100 mg. Disponible en: <http://observatorio.cofa.org.ar/index.php/2018/11/23/evolucion-de-la-dispensa-de-aspirina-0100-mg/>.
 21. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(11), 2014.

22. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *J Am Col Cardiol* 68:789-801, 2016.
23. Lee H, Park JH, Floyd JS, Park S, Kim HC. Combined effect of income and medication adherence on mortality in newly treated hypertension: nationwide study of 16 million person-years. *J Am Heart Assoc* 8(16):e013148, 2018.
24. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association of statin adherence with mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 4(3):206-213, 2019.
25. Kim YY, Lee JS, Kang HJ, Park SM. Effect of medication adherence on long-term all-cause mortality and hospitalization for cardiovascular disease in 65,067 newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Sci Rep* 8:12190, 2018.

Colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad: ¿mucho es demasiado?

High-density lipoprotein cholesterol: much is too much?

Dr. Santiago Lynch¹

¹Médico cardiólogo, Instituto Cardiovascular San Isidro, San Isidro, Argentina

Resumen

Durante varias décadas, las investigaciones sobre el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) estuvieron dirigidas a su papel cardioprotector y su relación inversa con la aparición de enfermedad cardiovascular. Según los datos provenientes de varios ensayos clínicos aleatorizados, las terapias farmacológicas para elevar los niveles plasmáticos de HDLc han fallado en demostrar un beneficio cardiovascular. Más aún, varios estudios epidemiológicos recientemente publicados han mostrado que los valores muy elevados de HDLc se asociaron con mayor mortalidad. Este resumen tiene como objetivo analizar la evidencia que sugiere que los niveles de HDLc muy elevados podrían relacionarse con aumento de la mortalidad.

PALABRAS CLAVE: colesterol HDL, mortalidad, mortalidad cardiovascular.

Abstract

For several decades, research on high-density lipoprotein cholesterol (HDLc) was focused on its cardioprotective role and its inverse relationship with the development of cardiovascular disease. Based on data from several randomized clinical trials, pharmacological therapies to raise plasma HDLc levels have failed to demonstrate cardiovascular benefit. Furthermore, several recently published epidemiological studies have shown that very high HDLc values were associated with increased mortality. This aim of this review was to analyze the evidence that suggests that very high HDLc levels could be related to increased mortality.

KEYWORDS: HDL cholesterol, mortality, cardiovascular mortality.

Los primeros estudios observacionales sobre el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), el transporte inverso de colesterol y su relación inversa con la aparición de enfermedad cardiovascular se remontan a de la década de 1950.¹ A partir de los años 70, un gran número de publicaciones han confirmado la relación inversa entre los niveles de HDLc y el riesgo cardiovascular, dando lugar al término de “colesterol bueno” como sinónimo de dicha fracción lipoproteica.^{2,3}

Ahora bien, ser un “marcador de riesgo” no implica ser un “factor de riesgo”. En ese sentido, varios ensayos clínicos previamente publicados han evaluado si el descenso del HDLc con una intervención farmacológica se asociaba con una reducción de los eventos cardiovasculares. En los últimos 15 años, son varios los estudios clínicos

aleatorizados que han fallado en demostrar dicha hipótesis. Fármacos como el ácido nicotínico, que aumenta su producción, o los fibratos y los inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), que disminuyen su degradación, son ejemplos de ello. Una excepción fue un estudio con anacetrapib, el cual demostró una reducción de los eventos cardiovasculares en pacientes en prevención secundaria luego de 4 años de seguimiento.⁴

La función exacta del HDLc en la fisiología humana y el potencial papel perjudicial de los valores extremos de esta lipoproteína, no se encuentran totalmente comprendidos. El HDLc es la lipoproteína circulante más pequeña, contiene tanto proteínas como lípidos y representa aproximadamente el 25% al 30% de las proteínas responsables de transportar lípidos

Recibido en marzo 2023 – Aceptado en marzo 2023
El autor declara no tener conflictos de interés.

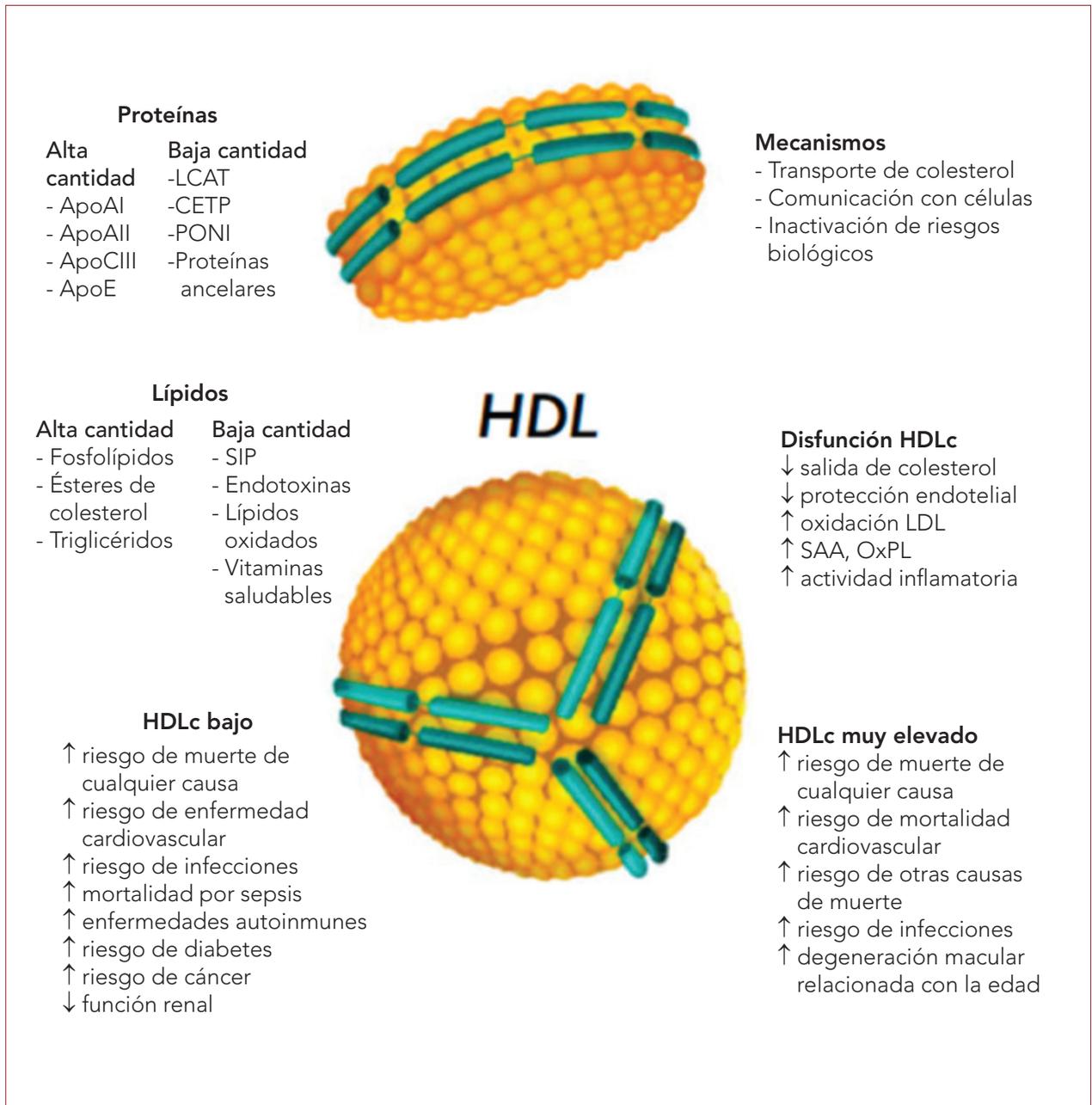


Figura 1. Mecanismo y funciones del HDLc.

en la circulación (Figura 1). La apolipoproteína A1 (apoA1) es la lipoproteína más abundante en el HDLc, la cual contribuye a mantener su estructura y remover el exceso de colesterol mediante el transportador dependiente del ATP *binding cassette* 1 (ABCA1).⁵ Es una molécula compleja, con numerosas subfracciones, diferentes tamaños y una composición lipídica heterogénea. Además, el HDLc tiene múltiples efectos antiinflamatorios, metabólicos y antitrombóticos, entre otros.⁶ Históricamente, se dividió al HDLc según su

densidad; actualmente se lo hace según la presencia o ausencia de apoAII, la segunda proteína más frecuente en el HDLc.⁷

Estudios epidemiológicos han demostrado que tanto los niveles muy bajos como los muy elevados de HDLc se encuentran asociados con un incremento en la mortalidad de cualquier causa.⁸ Estos datos provienen principalmente de dos estudios de grandes dimensiones realizados en Dinamarca (116 508 pacientes), en los que la asociación entre

los niveles extremadamente altos de HDLc y el aumento de la mortalidad fue más pronunciada en los hombres que en las mujeres. Sin embargo, no se observó una correlación significativa cuando se analizaron otros eventos cardiovasculares, como el infarto agudo de miocardio (IAM) o el accidente cerebrovascular isquémico (ACV). Con respecto a la mortalidad cardiovascular, también se observó un aumento en los sujetos con valores extremos de HDLc (muy bajo y muy alto), tanto en los hombres como en las mujeres (curva en U). Tomando como referencia a los hombres con valores medios de HDLc, los *hazard ratios* (HR) para la muerte por cualquier causa fueron 1.27 (IC 95%: 1.12 a 1.45), 1.36 (IC 95%: 1.09 a 1.70) y 2.06 (IC 95%: 1.44 a 2.95) para los subgrupos de hombres con un valor de HDLc < 39 mg/dl, de entre 97 y 115 mg/dl y \geq 116 mg/dl, respectivamente. En las mujeres, los HR para el mismo criterio de valoración fueron 1.78 (IC 95%: 1.43 a 2.22), 1.10 (IC 95%: 0.83 a 1.46) y 1.68 (IC 95%: 1.09 a 2.58) para aquellas pacientes con un nivel de HDLc < 39 mg/dl, de entre 116 y 134 mg/dl y \geq 135 mg/dl, respectivamente. Los autores también analizaron, en sujetos con HDLc extremadamente elevado, los índices de mortalidad específica, con valores de HR para mortalidad cardiovascular de 2.89 y 2.53 en mujeres y hombres, respectivamente. Además, los investigadores del *Copenhagen Heart Study* analizaron la asociación entre los niveles de HDLc y las hospitalizaciones por infecciones. Nuevamente, se reportó el fenómeno de “curva en U”, observándose valores de HR para dicho criterio de valoración de 1.75 (IC 95%: 1.31 a 2.34) y 1.43 (IC 95%: 1.16 a 1.76) para los pacientes con niveles de HDLc < 30 mg/dl o > 100 mg/dl, respectivamente.

Es por esto que hoy en día se cuestiona si los valores muy elevados de HDLc, sobre todo los > 97 mg/dl en las mujeres y aquellos por encima de 77 mg/dl en los hombres, podrían tener un efecto deletéreo, ya que en este punto es donde las curvas comienza a configurarse con una forma en U. Pero demostrar un efecto causal es sumamente difícil.⁸

Algunas posibles explicaciones detrás de esta asociación serían: 1) El 11% de los pacientes con HDLc elevado tienen variantes genéticas raras que no solo tiene un efecto sobre “la cantidad” de HDLc, sino que podrían asociarse, además, con HDLc disfuncionante, con incapacidad de remover

el exceso de colesterol de las células. Algunas mutaciones descritas en los genes *CETP*, *ABCA1*, *LIPC* y *SCARB1* están asociadas simultáneamente con mayor riesgo de enfermedad coronaria y con niveles altos de HDLc.⁹ 2) Podría haber otras variables que actuarían como confundidoras. Por ejemplo, los niveles muy elevados de HDLc suelen observarse en personas con alcoholismo, para las cuales esto último es la verdadera causa de la mayor mortalidad.¹⁰ Otros confundidores podrían también ser la menopausia precoz y la terapia de reemplazo hormonal en las mujeres. 3) Es posible que a niveles muy altos de HDLc, la función y la composición de las partículas se encuentren alteradas, lo que favorece el depósito de estas lipoproteínas en la pared arterial al igual que lo hace el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), paso fundamental en la aparición de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.¹¹

Los puntajes de riesgo que habitualmente utilizamos en la práctica diaria (p. ej., Framingham) deberían ser revisados, ya que los niveles de HDLc \geq 60 mg/dl nos indican que podemos restar un punto en el cálculo de riesgo cardiovascular, interpretando que los niveles por encima de este valor de corte serían cardioprotectores.¹² Probablemente, las cohortes originales de pequeño/mediano tamaño que dieron origen a los puntajes de riesgo más utilizados, incluyeron muy pocos pacientes con valores extremos de HDLc, lo que dificulta su interpretación.

Finalmente, un estudio genético de aleatorización mendeliana de grandes dimensiones evaluó la asociación entre el HDLc y el riesgo cardiovascular.¹³ Los autores examinaron si las bases genéticas que determinaban los niveles de HDLc eran un factor causal para presentar un IAM. Los resultados mostraron que el gen de la lipasa endotelial (*LIPG*) y el polimorfismo de nucleótido único (SNP) vinculados con dicha lipoproteína, no estaban asociados con menor riesgo de IAM, lo que sugiere que el HDLc *per se* no era un factor de riesgo para presentar enfermedad coronaria. En el estudio MESA se encontró una relación entre el receptor *SCARB1* y el incremento del riesgo de presentar aterosclerosis subclínica e IAM.¹⁴

El paradigma actual del tratamiento del HDLc debería estar dirigido a mejorar la funcionalidad

del HDLc y no a aumentar los niveles plasmáticos circulantes. En ese sentido, las infusiones de apoA1 como la apoA1 Milano, se encuentran en desarrollo en estudios de investigación en fase II.¹⁵ También está en marcha un estudio en fase III (AEGIS II) con la infusión de CSL 112 en pacientes en prevención secundaria pos-IAM.¹⁶ El CSL 112 es un HDLc reconstituido que se une al HDLc endógeno, aumentando su funcionalidad. Su principal mecanismo de acción es incrementar la capacidad de eflujo del colesterol, modulando el contenido de las placas lipídicas y la inflamación, con lo que brinda protección aterosclerótica.

En conclusión, el HDLc es una molécula sumamente compleja. Los datos epidemiológicos muestran que la asociación entre los niveles de HDLc y la mortalidad adoptaría una forma en “U”. Dicho de otra manera, tanto los valores muy bajos como los muy altos podrían ser perjudiciales. Las futuras terapias deberían focalizarse en mejorar la funcionalidad del HDLc y no en aumentar los niveles plasmáticos circulantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Gofman JW, Glazier F, Tamplin A, et al. Lipoproteins, coronary heart disease, and atherosclerosis. *Physiol Rev* 34:589-607, 1954.
- Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet* 305:16-19, 1975.
- Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 104:1108-1113, 2001.
- Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 377:1217-1227, 2017.
- Rohatgi A, Westerterp M, von Eckardstein A, et al. HDL In the 21st century: a multifunctional roadmap for future HDL research. *Circulation* 143:2293-2309, 2021.
- Sirtori CR, Ruscica M, Calabresi L, et al. HDL therapy today: from atherosclerosis, to stent compatibility to heart failure. *Ann Med*. 51:345-359, 2019.
- Rosenson RS, Brewer HB Jr., Chapman MJ, et al. HDL Measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem* 57:392-410, 2011.
- Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 38:2478-2486, 2017.
- Dron JS, Wang J, Low-Kam C, et al. Polygenic determinants in extremes of high-density lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res* 58:2162-2170, 2017.
- Taylor AE, Lu F, Carslake D, et al. Exploring causal associations of alcohol with cardiovascular and metabolic risk factors in a Chinese population using Mendelian randomization analysis. *Sci Rep* 5:14005, 2015.
- Barter PJ, Rye KA. HDL cholesterol concentration or HDL function: which matters? *Eur Heart J* 38:2487-2489, 2017.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 139:e1082-e143, 2019.
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet* 380:572-580, 2012.
- Naj AC, WestM, Rich SS, et al. Association of scavenger receptor class B type I polymorphisms with subclinical atherosclerosis: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Genet* 3:47-52, 2010.

15. Shaw JA, Bobik A, Murphy A, et al. Infusion of reconstituted high-density lipoprotein leads to acute changes in human atherosclerotic plaque. *Circ Res* 103:1084-1091, 2008.
16. Gibson CM, Kastelein JJP, Phillips AT, et al. Rationale and design of ApoA-I event reducing in ischemic syndromes II (AEGIS-II): a phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to investigate the efficacy and safety of CSL112 in subjects after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 231:121-127, 2021.

Inclisiran: una introducción

Inclisiran: an introduction

Dr. Alfredo Lozada¹

¹ Médico cardiólogo, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina

El área de la lipidología terapéutica ha cambiado de manera pronunciada el tratamiento de los pacientes con niveles muy elevados de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y que no pudieron controlarse adecuadamente con el uso de estatinas. El uso de terapias combinadas con ezetimibe, inhibidores de la PCSK9 y, recientemente, con ácido bempedoico, demostró potenciación y sinergia sobre el efecto hipolipemiante y su consecuencia clínica, la reducción de los eventos cardiovasculares.

El descubrimiento de la regulación que hace la proteína PCSK9 sobre los receptores de LDL fue un gran avance. La inhibición de la PCSK9 genera una reducción pronunciada en los niveles de LDLc. Esta gran respuesta llevó a las farmacéuticas a desarrollar los anticuerpos monoclonales contra dicha proteína en forma muy rápida. Luego de conocer los resultados cardiovasculares favorables provenientes de grandes ensayos clínicos que evaluaron el uso de anticuerpos monoclonales, estos potentes fármacos rápidamente llegaron al mercado, pero con precios altos y una forma de administración subcutánea quincenal.

Los problemas de adhesión son frecuentes al administrar fármacos hipolipemiantes. Algunos pacientes se resisten a las inyecciones o toman de manera irregular los medicamentos de administración diaria en forma oral.

Los problemas relacionados con el alto costo, el acceso y la adhesión favorecieron el desarrollo de nuevos agentes. Una nueva forma de inhibir

a la PCSK9, el inclisiran, muestra mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos innovadores, que permiten administrarlo en forma semestral, manteniendo su eficacia lipídica pero mejorando la adhesión.

¿CUÁL ES EL MECANISMO INNOVADOR POR EL CUAL ACTÚA EL INCLISIRAN?

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición directa del ARN mensajero que transcribe a la proteína PCSK9. El inclisiran es un ARN de interferencia pequeño (ARNip), que entra al núcleo de la célula y forma un complejo proteico llamado RISC/ARNip. Dicho complejo se une al ARN mensajero, favoreciendo su degradación y disminuyendo considerablemente la síntesis de PCSK9.

¿QUÉ DIFERENCIAS EXISTEN CON LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES INHIBIDORES DE LA PCSK9?

El inclisiran actúa de una manera muy diferente a los anticuerpos monoclonales inhibidores de la PCSK9. La función de la PCSK9 es inhibir el reciclado del receptor de LDL. Cuando disminuimos los niveles de PCSK9 por diferentes mecanismos, favorecemos el reciclado del receptor de LDL, que son más eficientes en disminuir los niveles de LDLc. Ahora bien, mientras que los anticuerpos monoclonales neutralizan a la PCSK9 en el tejido extracelular, el inclisiran inhibe en forma directa la síntesis celular de PCSK9, interfiriendo con el ARM mensajero.

¿CUÁL ES LA EFICACIA LIPÍDICA DEL INCLISIRAN?

Los estudios en fase I y II demostraron una reducción significativa y sostenida en los niveles de LDLc, cercana al 50%, con inyecciones semestrales de inclisiran, en comparación con placebo.

Otros estudios clínicos en fase III confirmaron dicha eficacia lipídica en diferentes escenarios clínicos, como la hipercolesterolemia familiar, la enfermedad cardiovascular establecida o en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Actualmente se encuentran en curso estudios en fase III que tienen como objetivo demostrar si la disminución del LDLc lograda con estos fármacos se traduce en un beneficio cardiovascular.

¿QUÉ DEBERÍAMOS SABER SOBRE SU SEGURIDAD?

La seguridad del inclisiran es diferente a la de los anticuerpos monoclonales. Estos últimos son fármacos que muestran muy pocos efectos adversos debido a su mecanismo muy específico de unión a la PCSK9. Las moléculas pequeñas, como el inclisiran, y a diferencia de las moléculas grandes, tienen la capacidad de unirse a más sitios con posibles acciones no deseadas. No están muy definidos los sitios donde podría unirse el inclisiran, pero se ha descrito una frecuencia un poco más alta de efectos adversos que con los anticuerpos monoclonales. Los efectos adversos más comunes que se han informado son cefalea, diarrea, nasofaringitis,

dolor o reacciones en el sitio de inyección, mialgias, así como síntomas de tipo gripal.

¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES ACTUALES SOBRE SU UTILIZACIÓN Y CUÁLES SON LAS PERSPECTIVAS PARA EL FUTURO?

Las directrices norteamericanas y europeas desde 2016 y sus actualizaciones en 2018 y 2019 han recomendado, como estrategia hipolipemiente adicional, el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores de la PCSK9, como un tercer agente, luego de las estatinas y el ezetimibe. Hace 2 años, el inclisiran fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA). Finalmente, un documento de posición norteamericano recientemente publicado sobre el uso de terapias no estatínicas, establece que podría recomendarse la administración de inclisiran como fármacos adicional, fundamentalmente en los pacientes de mayor riesgo cardiovascular que no alcanzan los objetivos de LDLc con la terapia convencional.

La comercialización del inclisiran se ha llevado a cabo bajo una perspectiva orientada hacia la salud pública. En ese sentido, el *National Health Service* (NHS) del Reino Unido fue un pionero en considerar y efectivizar su utilización. En nuestro país, el fabricante ha buscado comercializarlo a través de acuerdos con instituciones gubernamentales de salud, emulando lo ocurrido en otras regiones del mundo.

Estudio PROMINENT

PROMINENT study

Dra. Melina Huerin¹

¹Jefa de Cardiología, Instituto Cardiovascular Lezica, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El PROMINENT fue un estudio a doble ciego, controlado y aleatorizado, que incluyó pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2), triglicéridos (TG) leve a moderadamente elevados y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) bajo.¹ Esta investigación evaluó si el uso de pema fibrato, en comparación con placebo, se asociaba con una reducción de los eventos clínicos, con un criterio de valoración combinado de infarto no fatal, accidente cerebrovascular isquémico, revascularización coronaria y muerte cardiovascular.

Se incluyeron 10 497 pacientes con DBT2 (edad promedio 64 años, 27.5% mujeres, 66.9% en prevención secundaria), que se aleatorizaron en forma simple a pema fibrato en dosis de 0.2 mg dos veces diarias *versus* placebo. Los pacientes debían tener valores de TG entre 300 y 499 mg/dl, HDLc \leq 40 mg/dl y colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) \leq 100 mg/dl. Las medianas de las variables lipídicas al ingreso fueron: TG, 271 mg/dl; HDLc, 33 mg/dl y LDLc, 78 mg/dl; el seguimiento promedio fue de 3.4 años.

El uso de pema fibrato disminuyó un 26.2% el nivel de TG. Asimismo, la utilización del fibrato se asoció con una reducción del 25.8%, 25.6% y 27.6% en los niveles del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (VLDLc), los remanentes del colesterol (RC) y la apolipoproteína C-III (apoC-III), respectivamente. El criterio de valoración primario ocurrió en 572 pacientes del grupo de pema fibrato y en 560 del grupo control (*hazard ratio* [HR]: 1.03; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.91 a

1.15), sin modificación en ninguno de los grupos preespecificados. Si bien los pacientes asignados al grupo de pema fibrato tuvieron menor incidencia de hígado graso no alcohólico, se verificó mayor riesgo de presentar alteraciones renales y tromboembolismo venoso con la intervención.

El estudio concluyó que el uso de pema fibrato en pacientes con DBT2 que tuvieran niveles de TG leve a moderadamente elevados y de HDLc bajos, no se asoció con menor tasa de eventos clínicos, a pesar de una reducción del TG, el VLDLc y la apoC-III cercana al 25%.

COMENTARIO

Nunca se alcanza la verdad total, ni nunca se está totalmente alejado de ella. Aristóteles

El estudio PROMINENT llega a su publicación luego de una historia previa de varios ensayos con diferentes fibratos, que emplearon gemfibrozil, bezafibrato o fenofibrato, con resultados poco alentadores. En ellos, si bien el análisis de subgrupos permitió verificar que los individuos con TG elevados y HDLc bajo, particularmente si eran diabéticos, mostraban un beneficio clínico con la intervención, el resultado en la cohorte global fue neutro. Esto fue independiente de si los pacientes estaban tratados o no con estatinas.²

En este marco, el estudio PROMINENT evaluó el impacto del pema fibrato, modulador del receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma (PPAR γ) con gran potencia reductora de TG, frente a placebo, en una cohorte con las características que compartían los subgrupos beneficiados en los estudios previamente publicados, intentando

Correspondencia:
Dra. M. Huerin. E-mail: mhuerin@lezicacardio.com

comprobar si el uso del fármacos se asociaba finalmente con un beneficio cardiovascular.³

El pema fibrato, al igual que otros fármacos de su clase, estimula la lipoproteín lipasa, lo que genera una reducción en los niveles de TG, VLDLc, RC, apoC-III y apoB, fracciones que se vinculan en forma directa con el riesgo cardiovascular.⁴ En el PROMINENT, si bien el grupo asignado a pema fibrato presentó los cambios previstos en la mayoría de las variables lipídicas mencionadas, inesperadamente, tuvo 12% más LDLc, 5% más apoB e idéntico nivel de colesterol no HDL que el grupo placebo. Indudablemente, estos efectos fueron claros determinantes en el resultado negativo del estudio.

Por otra parte, la cohorte analizada en el PROMINENT incluyó pacientes diabéticos con tratamiento farmacológico óptimo (96% estatinas, 69% de alta intensidad), lo cual pudo haber representado una barrera adicional a la hora de demostrar un beneficio con la intervención.

Como sabemos, existe frondosa evidencia que prueba que el descenso del LDLc se asocia con reducción del riesgo cardiovascular.⁵ La disminución de los valores del colesterol no HDL representa también un objetivo probado; incluso cuando ambas variables, LDLc y colesterol no HDL, son dispares, el riesgo se relaciona mejor con esta última. Esto podría explicarse porque el colesterol no HDL, además de incluir al LDLc, captura un riesgo lipídico adicional. Este denominado "riesgo residual" estaría integrado por diferentes componentes, que funcionarían como objetivos terapéuticos secundarios, una vez alcanzados los valores de LDLc ideales.

Por otra parte, si bien los niveles elevados de TG se asocian con mayor riesgo cardiovascular en modelos epidemiológicos, varios ensayos clínicos fallaron al intentar probar un impacto clínico al reducir los TG con una intervención farmacológica. Entre los agentes evaluados con este objetivo, encontramos a la niacina, a los fibratos y a los ácidos grasos omega 3 (incluido el ácido eicosapentaenoico altamente purificado), con resultados contradictorios.⁶ A diferencia de los estudios que emplearon intervenciones dirigidas al

LDLc (estatinas, ezetimibe, inhibidores de PCSK9 y, más recientemente, ácido bempedoico) en los que se encontró una relación directa entre la reducción del LDLc y el riesgo cardiovascular, las investigaciones aleatorizadas que evaluaron particularmente fibratos, no mostraron esta congruencia.

Parafraseando a Aristóteles, "nunca se alcanza la verdad total, ni nunca se está totalmente alejado de ella", resta aún investigar cómo impactar en los determinantes del riesgo residual sin incidir en forma negativa en variables, como el LDLc, de probado impacto clínico. La verdad está cerca, pero aún necesitamos encontrar las respuestas correctas, que nos permitan sumar herramientas para continuar reduciendo el riesgo cardiovascular más allá de lo probado hasta el día de hoy.

BIBLIOGRAFÍA

1. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride lowering with pema fibrato to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med* 387:1923-1934, 2022.
2. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 375:1875-1884, 2010.
3. Fruchart J-C. Pema fibrato (K-877), a novel selective peroxisome proliferator activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia. *Cardiovasc Diabetol* 16:124, 2017.
4. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, et al. Rationale and design of the pema fibrato to reduce cardiovascular outcomes by reducing triglycerides in patients with diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 206:80-93, 2018.
5. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 380:581-590, 2012.
6. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, et al. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol. *Diabetes Obes Metab* 21:366-371, 2019.

Correlación entre puntajes de diagnóstico de quilomicronemia y actividad de lipoproteína lipasa posheparina

Correlation between chylomicronemia diagnosis scores and post-heparin lipoprotein lipase activity

Dr. Juan Patricio Nogueira^{1,2}

¹Centro de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo (CIENM), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

²Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica

El trabajo publicado por Diane Brisson y col., tiene como objetivo principal valorar la correlación entre el puntaje de Philippe Moulin y el puntaje de la misma autora con la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un grupo de 9 individuos con genética confirmada de síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) y un grupo de 20 sujetos con síndrome de quilomicronemia multifactorial (SQM). Como es sabido, el SQF es de transmisión recesiva, bialélica, con baja prevalencia (se calcula 1:1 000 000); en cambio, el SQM es muy prevalente (1:600 pacientes), con transmisión poligénica. Si bien hay algunas características clínicas y bioquímicas, como la pancreatitis recurrente, el índice de masa corporal (IMC) bajo y la apolipoproteína B (apoB) disminuida, que orientan el diagnóstico diferencial de SQF, en la práctica clínica la distinción no es tan fácil. La utilidad del puntaje de Moulin y del puntaje de Brisson está puesta en la capacidad de detectar el SQF sin necesitar el análisis genético, el cual es costoso y no siempre certero en el diagnóstico. Se observó que los puntajes de Moulin y de Brisson tienen una sensibilidad del 87.5% a 89% y una especificidad del 66.6% al 74%.^{2,3} Estos dos métodos utilizan las mismas variables, como el valor de triglicéridos, la edad de inicio, las pancreatitis y la respuesta al tratamiento, aunque en el puntaje de

Brisson está ponderado el número de pancreatitis; además, se le agregan los niveles de IMC, de apoB y de glicerol. Se considera un diagnóstico definitivo cuando el puntaje de Brisson es > 9, mientras que es muy probable en el puntaje de Moulin >10.

Un subrogante de déficit de LPL es poder medir la actividad de LPL por un método radiométrico, que se convierte en el método de referencia (*gold standard*) como herramienta diagnóstica para el SQF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brisson D, Larouche M, Chebli J, et al. Correlation between chylomicronemia diagnosis scores and post-heparin lipoprotein lipase activity. *Clin Biochem* 114:67-72, 2023.
2. Moulin P, Dufour R, Aversa M, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 275:265-272, 2018.
3. Brisson D TK, Gaudet D. A simple clinical diagnosis scoring system allowing to identify familial form of chylomicronemia syndrome. *Atherosclerosis Supplements* 32:57-58, 2018.

Etiopatogenia de la hipercolesterolemia en la anorexia nerviosa (a propósito de un caso clínico)

Etiopathogenesis of hypercholesterolemia in anorexia nerviosa (about a case)

Dra. Silvina Cuartas¹, Dra. María E. Pérez Torre²

¹Médica pediatra. Experta en lípidos (SAL). Directora Grupo Dislipidemias Buenos Aires. Integrante Grupo Pediátrico, Sociedad Argentina de Lípidos, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

²Médica pediatra. Experta en lípidos (SAL). Coordinadora Grupo Dislipidemias Buenos Aires. Integrante Grupo Pediátrico, Sociedad Argentina de Lípidos, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

INTRODUCCIÓN

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno que se caracteriza por una conducta alimentaria alterada, con comportamientos tendientes a controlar el peso. La consecuencia es la pérdida de grasa corporal significativa, y frecuentes complicaciones metabólicas asociadas.¹ Se han reportado niveles elevados de colesterol total (CT), con una frecuencia que varía entre 37% y 76%.² El objetivo de este trabajo es analizar los mecanismos etiopatogénicos que dan origen a la hipercolesterolemia.

CASO CLÍNICO

Se presenta una niña de 12 años con diagnóstico de AN y perfil lipídico normal antes del inicio de la enfermedad. La paciente bajó 12.5 kg en 5 meses, y alcanzó un índice de masa corporal (IMC) de 17.6 kg/m².

Presentó: CT 282 mg/dl, LDLc 204 mg/dl, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) 67 mg/dl, triglicéridos (TG) 106 mg/dl, glucemia 77 mg/dl, hormona estimulante de la tiroides (TSH) y T4 en rangos normales. Cortisol matinal 32 µg/dl (valor normal [VN]: < 25), T3 0.7 nmol/l (VN: 0.9 a 2.8) y vitamina D 11 ng/ml. En un análisis

de laboratorio realizado 10 meses antes, registraba valores de CT 189 mg/dl, LDLc 128 mg/dl, HDLc 76 mg/dl y TG 78 mg/dl, sin antecedentes familiares de hipercolesterolemia ni de enfermedad coronaria prematura.

Luego de realizar 12 meses de tratamiento específico por trastorno de conducta alimentaria en un centro especializado coordinado por un psiquiatra infantil, alcanzó un IMC de 20.3 kg/m², con normalización del CT (197 mg/dl) y del LDLc (113 mg/dl).

DISCUSIÓN

La niña fue derivada por su pediatra de cabecera para realizar una consulta con un especialista en lípidos, por presentar CT elevado y LDLc por encima de los límites establecidos, para iniciar medicación específica en niños y adolescentes (LDLc > 190 mg/dl).³ La primera evaluación obliga a cuestionarnos si es necesario indicar medicación hipolipemiente. La respuesta nos impulsa a revisar la etiopatogenia para comprender los cambios metabólicos y diferenciar las dos etapas de la enfermedad. Se distingue un período inicial o agudo, y otro crítico o de profundización, en el que comienzan a agotarse los mecanismos adaptativos.

Correspondencia:

Dra. Silvina Cuartas. e-mail: doctoracuartas@gmail.com

Las autoras no declaran conflicto de interés.

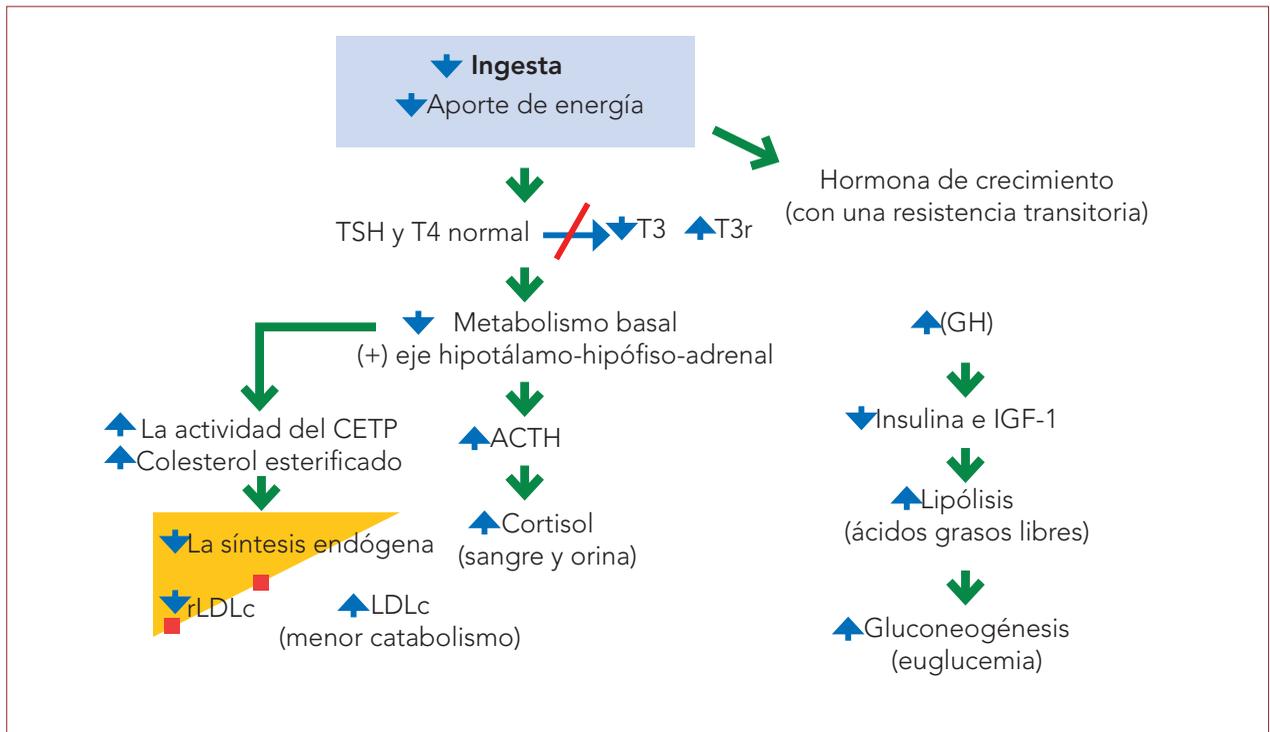


Figura 1. Al bajar la ingesta de grasas y colesterol aumenta la de la proteína de transferencia de éster de colesterol. GH, hormona de crecimiento; IGF-1, factor de crecimiento insulínico-1; TSH, hormona estimulante de la tiroides; T3, triiodotironina; T4, tiroxina; ACTH, adrenocorticotrofina; CETP, proteína de transferencia de éster de colesterol; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; rLDLc, receptor de LDLc. Elaboración propia, basada en datos de las referencias 2, 4, 5, 6 y 10.

La hipercolesterolemia se ha informado desde la década de 1960 en diferentes estudios; en 1965, Klinefelter la señaló como una alteración frecuente en pacientes con AN, y en 1968, Miettinen relacionó la pérdida de peso con la movilización de las reservas de colesterol desde los tejidos hacia el plasma. Posteriormente, en 1991, Sánchez-Muniz describió una prevalencia del 50% de hipercolesterolemia en la fase aguda de la enfermedad, con incremento de la apolipoproteína B.¹

La pérdida de peso autoinducida genera cambios significativos, con grave pérdida de grasa. El ayuno y la baja ingesta de carbohidratos provocan la elevación de los cuerpos cetónicos y de los ácidos grasos libres. El sistema neuroendocrino activa mecanismos tendientes a conservar energía, con aumento de los lípidos plasmáticos. Se incrementa la hormona del crecimiento, con una resistencia transitoria a esta hormona, lo que genera descenso del factor de crecimiento insulínico tipo 1 y de la insulina, para favorecer la lipólisis y la gluconeogénesis, que mantiene la euglucemia.^{2,4}

Una hipótesis sobre el origen de la hipercolesterolemia a expensas del LDLc, relaciona el aumento de la lipólisis con mayor flujo de colesterol periférico al hígado, e inhibe la síntesis de colesterol endógeno. Esto último genera una disminución de los receptores de LDLc, con menor captación de este e incremento de las concentraciones plasmáticas.^{5,6}

Entre los hallazgos de laboratorio más característicos, se observan niveles disminuidos de glucemia y TG con hipercolesterolemia, tal como se observó en esta niña. Los TG son la mayor fuente lipídica de los alimentos y la principal forma de almacenamiento de energía. El escaso tejido adiposo y la ausencia de consumo de comidas grasas podrían explicar los valores bajos de TG, como ocurre en este caso que se analiza.

El perfil tiroideo refleja niveles normales de TSH y T4, con T3 reducida y aumento de T3 inversa. La conversión de T4 en T3 disminuye como un mecanismo de protección para bajar el consumo de energía,⁴ razón por la cual no está indicada la

administración de hormona tiroidea.⁷ La reducción del metabolismo basal y del catabolismo origina la elevación del CT y del LDLc, que fuera informado por Winston y col.⁸ y por Barron y col.⁹, en 2012 y 2017, respectivamente. Ohwada y col. observaron un incremento de la actividad de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) en 29 pacientes con AN, que posteriormente disminuyó con la recuperación del peso corporal, al igual que el colesterol, por lo que concluyeron que el metabolismo del colesterol se acelera en esta enfermedad.¹⁰ Cuando la ingesta de grasas y colesterol es baja, el aumento de la actividad de esta enzima serviría para incrementar la transferencia de ésteres de colesterol y permitir la incorporación del colesterol liberado por las células durante los ciclos de renovación y, de ese modo, preservar el colesterol endógeno⁵ (Figura 1).

Según lo antes mencionado, se produce hipotiroidismo funcional, con un estado hipometabólico que provoca la activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, lo que genera hipercortisolemia,² tal como se observó en esta paciente, que registró un valor elevado de cortisol matinal. Se han descrito incrementos variables en los niveles por aumento de la adrenocorticotrofina (ACTH), con conservación del ritmo circadiano y elevación de los pulsos secretores y del cortisol libre en orina.⁴

No existe evidencia de mayor incidencia de cardiopatía isquémica en la AN, a pesar de la hipercolesterolemia. Las complicaciones cardíacas más frecuentes son los trastornos del ritmo que se relacionan con alteraciones hidroelectrolíticas.⁸ Se ha documentado que el hipoestrogenismo es responsable de la amenorrea, la osteopenia y la elevación del cortisol y del colesterol.⁴

Durante el seguimiento, resulta contraproducente desde el punto de vista emocional o psicológico transmitir pautas restrictivas como la disminución de alimentos no recomendados, colesterol, grasas trans o saturadas, dado que este tipo de indicaciones no contempla el mecanismo fisiopatológico que origina la dislipidemia y puede contribuir a profundizar el trastorno. Esta niña presentó un nivel muy bajo de vitamina D (11 ng/ml) La hipovitaminosis D suele observarse con frecuencia en la AN, al igual que niveles deficitarios de zinc, antioxidantes y

ácidos grasos esenciales (principalmente omega 3). Dado que estos micronutrientes participan del metabolismo lipídico, es importante asegurar un aporte adecuado, ya sea a través de los alimentos o en forma suplementaria.

La hipercolesterolemia corresponde a la primera fase de la enfermedad, en la que se produce el brusco descenso de peso, pero posteriormente, cuando el aporte muy bajo de energía, nitrógeno y aminoácidos se sostienen en el tiempo, cae la síntesis proteica y las lipoproteínas descienden, tal como ocurre en la desnutrición grave.⁴ Con la realimentación y el abordaje multidisciplinario, a medida que el peso se restablece se normalizan las hormonas tiroideas, mejora el perfil lipídico y disminuyen el CT y el LDLc.⁹

CONCLUSIONES

La hipercolesterolemia en la AN es el resultado de mecanismos adaptativos complejos, vinculados con la grave pérdida de grasa corporal. Habitualmente, no requiere medicación específica, a pesar del registro de valores elevados. Considerar la etiopatogenia del trastorno y el tiempo de evolución resultan fundamentales para evaluar la dislipidemia, evitando las recomendaciones restrictivas y considerando la suplementación de micronutrientes implicados en el metabolismo lipídico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rigaud D, Tallonneau I, Vergès B. Hipercolesterolemia en la anorexia nerviosa: frecuencia y cambios durante la realimentación. *Diabetes y Metabolismo* 35:57-63, 2009.
2. Morales López MJ. Anorexia nerviosa en población pediátrica. *Med Leg Costa Rica* 36(2):46-55, 2019.
3. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre manejo de las dislipidemias en Pediatría. Comité de Nutrición. *Arch Argent Pediatr* 113(2):177-186, 2015.
4. Duarte J, Mendieta-Zerón H. Trastornos de la conducta alimentaria. *Problema de salud pública. Inteligencia Epidemiológica* 1:33-38, 2019.

5. Weinbrenner T, Züger M, Jacoby GE, Herpertz S, Liedtke R, Sudhop T, et al. Lipoprotein metabolism in patients with anorexia nervosa: a case-control study investigating the mechanisms leading to hypercholesterolaemia. *Br J Nutr* 91:959-969, 2004.
6. Jáuregui-Garrido B, Bolaños-Ríos P, Santiago-Fernández M.J, Jáuregui-Lobera I. Lipid profile and cardiovascular risk in anorexia nervosa: the effect of nutritional treatment. *Nutr Hosp* 27(3):908-913, 2012.
7. Gómez C, Palma Milla S, Miján de la Torre A, Rodríguez Ortega P, Matías Martín P, Loria Kohen V, et al . Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta alimentaria: anorexia nerviosa. *Nutr Hosp* 35(1):11-48, 2018.
8. Winston AP. The clinical biochemistry of anorexia nervosa. *Ann Clin Biochem* 49:132-143, 2012.
9. Barron LJ, Barron RF, Johnson JCS, Wagner I, Ward CJB, Ward SRB, et al. A retrospective analysis of biochemical and haematological parameters in patients with eating disorders. *J Eat Disord* 5:32, 2017.
10. Ohwada R, Hotta M, Oikawa S, Takano K. Etiology of hyper cholesterolaemia in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 39:598-601, 2006.

ESTIMADOS EDITORES:

He leído con mucho interés la crítica del artículo “Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y eventos cardiovasculares en adultos”, realizado por la Dra. Valeria Zago (Vol. 6, Nro. 3, 2022). Considero que dicha lectura crítica fue muy clara y enriquecedora para todos nosotros. Esta problemática me genera inmediatamente dos cuestionamientos: 1) Finalmente, ¿existe una asociación entre la presencia de factores de riesgo en la infancia y los eventos cardiovasculares en la edad adulta? 2) ¿Qué repercusiones clínicas tiene la transición entre la atención pediátrica y la atención de adultos?

En el primer caso, como bien detalla la Dra. Zago, si bien el proceso de la enfermedad aterosclerótica comienza a edades muy tempranas, la asociación entre los factores de riesgo cardiovascular y los eventos cardiovasculares clínicos en la edad adulta está poco explorada en la literatura. Esto se debe, entre otras cosas, a que es difícil sostener cohortes de niños o adolescentes por muchos años y, además, a que la tasa de eventos cardiovasculares en los adultos jóvenes es muy baja, por lo que se necesitan muestras enormes para

poder encontrar correlaciones estadísticamente significativas. El artículo comentado es una excepción, ya que se analizan los eventos cardiovasculares en la edad adulta en un conjunto de 7 cohortes (más de 38 000 pacientes) luego de 35 años de seguimiento. Además, de los 5 factores de riesgo estudiados, se incluyeron dos de especial interés para los médicos lipidólogos: los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos. Tal como ya se recomienda por algunas guías de práctica clínica, este punto refuerza la importancia de realizar un tamizaje universal de los lípidos en la edad pediátrica.

El segundo cuestionamiento me parece más interesante aún. Es habitual que los pacientes pediátricos dejen de visitar al médico cuando ingresan a la edad adulta. Esa brecha en la atención puede incluso observarse hasta la quinta década de la vida. Muchos artículos previamente publicados muestran que la prevalencia de factores de riesgo como el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, la hipertensión arterial o la dislipidemia son prevalentes en los adultos jóvenes (18 a 40 años). En consecuencia, tendríamos una gran oportunidad para detectar y corregir precozmente los factores de riesgo cardiovascular en esta

etapa particular de la vida. En mi humilde opinión, parece claro que los médicos que atendemos niños/adolescentes y adultos debemos trabajar juntos, generando programas consensuados y garantizando una transición ordenada en la atención médica de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

Falkner B, Gidding S. Life-course implications of pediatric risk factors for cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 37:766-775, 2021.

Gooding HC, Gidding SS, Moran AE, et al. Challenges and opportunities for the prevention and treatment of cardiovascular disease among young adults: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. *J Am Heart Assoc* 9:e016115, 2020.

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.

Dr. Leandro Barbagelata

Médico cardiólogo, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Correo electrónico:
leandro.barbagelata@hospitalitaliano.org.ar

ESTIMADOS EDITORES:

He leído con gran placer la entrevista publicada en el último número de la Revista Argentina de Lípidos (Vol. 6(3):88-89) a cargo del Dr. Juan Patricio Nogueira, sobre terapia dual y enfermedad cardiovascular.

El autor define y repasa en forma concreta y precisa la evidencia relacionada con la inhibición dual, fundamentalmente sobre la base del estudio IMPROVE-IT, destacando los grupos de mayor beneficio y la necesidad de la utilización de la combinación de fármacos hipolipemiantes, con el fin de alcanzar las metas y los objetivos propuestos por las diferentes guías de manejo clínico.

Cabe agregar que, a la evidencia mencionada por Nogueira, hoy tenemos que sumar la reciente publicación del estudio RACING, donde se ha demostrado que la combinación de ezetimibe y dosis bajas de estatinas potentes (rosuvastatina 10 mg más ezetimibe 10 mg) logra mayor adhesión, mayor descenso del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) e igual impacto en términos de reducción de eventos

clínicos, al compararla con rosuvastatina 20 mg.

Sumado a esta nueva evidencia clara y contundente del beneficio de la inhibición dual, podemos mencionar, además, que algunos estudios recientes demostraron la superioridad en términos de adhesión y reducción de los niveles de LDLc cuando esta combinación se administra en un solo comprimido.

Por lo tanto, la entrevista comentada cumple con el objetivo de resaltar los beneficios de esta estrategia terapéutica, seguramente recomendada en futuras guías como abordaje inicial en los pacientes que requieran reducir significativamente sus niveles de LDLc.

BIBLIOGRAFÍA

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 372(25):2387-297, 2015.

Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-

dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol* 111:243-252, 2022.

Kim B-K, Hong S-J, Lee Y-J, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 400:380-390, 2022.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41:111-188, 2020.

Schiele F, Pérez de Isla L, Arca M, et al. Is it time for single-pill combinations in dyslipidemia? *Am J Cardiovasc Drugs* 22:239-249, 2022.

Dr. Pablo Corral

*Especialista medicina interna, lipidólogo. Presidente SAL. Docente de Farmacología, Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina.
Correo electrónico: drpablocorral@gmail.com*