

Revista Argentina de
LÍPIDOS

Volumen 3 - Número 1 | AÑO 2019

Hipercolesterolemia familiar: una iniciativa simple para facilitar el diagnóstico en cascada y la colaboración interdisciplinaria a distancia

Dra. Silvina Cuartas, Dr. Pablo Corral, Dra. Mabel Graffigna y Dra. Tamara Pilutik

Diálisis peritoneal continua ambulatoria en pediatría: dislipidemias en pre y posdiálisis

Dra. Mercedes Ganduglia Cazaban, Dra. Celia Koltan, Dra. Paula López Ceschel, Dra. María Newkirk, Dra. Patricia Scibona, Dra. Roxana Vanco, Dra. Mabel Careaga, Dra. Cecilia Gogorza y Dra. Silvina Cuartas

Actualización en el diagnóstico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica

Mabel Nora Graffigna

1

Volumen 3
Año 2019

Revista de la Sociedad Argentina de
LÍPIDOS

COMITÉ EDITORIAL

Directores

Cafferata, Alberto
Nogueira, Juan Patricio

Directores adjuntos

Corral, Pablo
Elikir, Gerardo
Masson, Walter

Directores asociados

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

Editores asociados

Berg, Gabriela
Brites, Fernando
Bañares, Virginia

Editores internacionales

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

Revista Argentina de Lípidos

Vol. 3 N° 1, año 2019

Propietario Editor Responsable

Sociedad Argentina de Lípidos

Directores

Cafferata, Alberto
Nogueira, Juan Patricio

Domicilio legal

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

ISSN

2545-837X

Edición: Abril 2019

Ciudad de Córdoba

Editada por

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Arias 2624 (C1429DXT)

Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Tel.: 54 11 4702 1011

www.siic.salud.com

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

La veracidad de la información sometida y de los datos es responsabilidad exclusiva del autor 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
ARTÍCULOS ORIGINALES	3	Hipercolesterolemia familiar: una iniciativa simple para facilitar el diagnóstico en cascada y la colaboración interdisciplinaria a distancia <i>Dra. Silvina Cuartas, Dr. Pablo Corral, Dra. Mabel Graffigna y Dra. Tamara Pilutik</i>
	9	Diálisis peritoneal continua ambulatoria en pediatría: dislipidemias en pre y posdiálisis <i>Dra. Mercedes Ganduglia Cazaban, Dra. Celia Koltan, Dra. Paula López Ceschel, Dra. María Newkirk, Dra. Patricia Scibona, Dra. Roxana Vanco, Dra. Mabel Careaga, Dra. Cecilia Gogorza y Dra. Silvina Cuartas</i>
REVISIÓN	16	Actualización en el diagnóstico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica <i>Mabel Nora Graffigna</i>

MINUSLIP®

Fenofibrato Micronizado 200 mg



El regulador del perfil lipídico líder.¹

- ▶ Eficacia comprobada en la regulación del perfil lipídico optimizando los niveles de TG, HDL y LDL.²
- ▶ Reduce el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares en los pacientes diabéticos.³
- ▶ Disminuye la incidencia de eventos coronarios.⁴
- ▶ Excelente perfil de tolerancia y seguridad.⁵



*“Haber tomado conciencia de mi sobrepeso, de que tengo colesterol elevado y de que tengo diabetes me hizo cambiar muchos hábitos en mi vida.”**



PRESENTACIONES

Minuslip® envases con 30 y 60 cápsulas

60%

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- IMS TAM (11-2016) venta en unidades y valores C10A2 y C10C0. 2- B. Idzior-Walus, et al (2000). Effects of micronised fenofibrate on lipid and insulin sensitivity in patients with polymetabolic syndrome X. European Journal of Clinical Investigation, 30, 871-878. 3- Kate McKeage and Gillian M. Keating (2011). Fenofibrate A Review of its Use in Dyslipidaemia. Adis drug evaluation, 71 (14), 1917-1946. 4- David C. Burgess, et al (2010). Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. European Heart Journal, 31, 92-99. 5- G Steiner, et al (2001). Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. The Lancet, 357, 905-910.

Estimados Lectores

Comenzamos este año con nuestro tercer volumen consecutivo de la Revista Argentina de Lípidos (RAL). En esta primera edición, como es costumbre, presentamos dos artículos originales y una revisión.

El primer artículo original destaca el rol de un nuevo modelo más rápido y más fácil de pesquisa de hipercolesterolemia familiar. Este nuevo método, desarrollado por expertos en el área, permitirá una exploración más rápida y eficaz de los pacientes índices y de sus familiares de primer grado, constituyendo una herramienta piloto para detectar población en riesgo en la Argentina.

En el segundo artículo original se evaluó el efecto lipídico de la diálisis peritoneal en población pediátrica, mostrando un incremento del colesterol total, el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y el no-HDLc, lo que implica un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes que son sometidos a este tipo de terapia sustitutiva.

Por último, presentamos una actualización sobre la esteatosis, su mecanismo fisiopatológico lipídico, los nuevos métodos diagnósticos y las opciones terapéuticas actuales.

Este año, contaremos con dos eventos científicos organizados por la SAL:

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

Esperamos encuentren una buena lectura en este tercer volumen de la RAL y a la espera de un reencuentro personal en estos dos eventos de excelente nivel académico.

Dr. Juan Patricio Nogueira
Director

Hipercolesterolemia familiar: una iniciativa simple para facilitar el diagnóstico en cascada y la colaboración interdisciplinaria a distancia

Familial hypercholesterolemia: a simple initiative to facilitate cascade diagnosis and interdisciplinary collaboration at a distance

Dra. Silvina Cuartas,¹ Dr. Pablo Corral,² Dra. Mabel Graffigna³ y Dra. Tamara Pilutik⁴

¹ Médica pediatra. Experta en Lípidos (SAL). Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. ² Internista. Lipidólogo. Docente de la Facultad de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Farmacología, Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina. ³ Médica especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Experta en Lípidos (SAL). Médica de planta del Servicio de Endocrinología del Hospital "Carlos G. Durand", Ciudad de Buenos Aires, Argentina. ⁴ Médica pediatra. Detección primaria. Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Introducción: La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad genética autosómica dominante que está presente desde el nacimiento y origina lesiones de aterosclerosis en forma temprana. El objetivo de este trabajo fue proponer una iniciativa simple que facilite el diagnóstico en cascada, el diagnóstico precoz y la colaboración interdisciplinaria a distancia.

Material y método: Se elaboró una tarjeta de autorrespuesta para pesquisar antecedentes de enfermedad cardiovascular prematura en adultos. Se buscó un diseño simple, fácil de entender y de explicar para el médico que la propone. Se agregó una breve descripción dirigida a la familia sobre la importancia de la herencia, con la indicación de que esta información sea referida a los pediatras de los hijos o nietos, a quienes se les sugiere la realización del cribado en cascada familiar.

Discusión: Esta iniciativa propone a los médicos de adultos colaborar con el cribado en cascada y enviar el detalle de antecedentes cardiovasculares a los pediatras. La utilización progresiva de este material permitirá facilitar el vínculo interdisciplinario indirecto (a distancia) entre los profesionales e implementar una estrategia rentable para facilitar el diagnóstico precoz en pediatría. El proyecto incluye la difusión del material entre médicos de diversas especialidades, para que puedan optimizar el tiempo de recolección y se comprometan con la prevención cardiovascular infantil, propiciando la detección de pacientes con mayor riesgo familiar.

Conclusiones: La colaboración interdisciplinaria a distancia puede contribuir a regular los recursos en atención primaria facilitando el diagnóstico precoz que evite la exposición a altos niveles de colesterol desde la infancia.

PALABRAS CLAVE: tamizaje en cascada, hipercolesterolemia familiar en pediatría, diagnóstico de hipercolesterolemia familiar

Abstract

Introduction: Familial Hypercholesterolemia is an autosomal dominant genetic disease, which is present from birth, causing premature atherosclerosis. The aim of this study was to propose a simple initiative that facilitates cascade screening, early diagnosis and interdisciplinary collaboration at a distance.

Material and method: A self-response questionnaire was developed to investigate the antecedents of premature cardiovascular disease in adults. We looked for a simple design, easy to understand and to explain by the physician using it. A brief description was added addressed to the family about the importance of the inheritance, with the indication that this information was referred to the pediatricians of the children and/or grandchildren, to whom it was suggested to carry out the screening in a family cascade.

Discussion: This initiative proposed that adult physicians might collaborate with cascade screening, sending the detail of cardiovascular history to pediatricians. The progressive use of this material would facilitate the indirect interdisciplinary (distance) link between professionals and implement a cost-effective strategy to facilitate early diagnosis of FH in pediatrics. The project included the dissemination of the material among physicians of several specialties so that they could optimize the time devoted to the gathering of information and commit themselves to the prevention of childhood cardiovascular disease, favoring the detection of patients with increased family risk.

Conclusions: Distance interdisciplinary collaboration can help regulate resources in primary care, facilitating early diagnosis of FH and avoiding the exposure to high cholesterol levels since childhood.

KEYWORDS: cascade screening, familial hypercholesterolemia diagnosis, paediatrics familial hypercholesterolemia

Recibido en febrero de 2019 – Aceptado en marzo de 2019

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

Correspondencia:

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

Agradecimientos: A los Dres. Walter Masson y Augusto Lavalle Cobo por sus aportes y colaboración.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de morbimortalidad a nivel mundial y nacional.¹ Existe información clara de que el proceso aterosclerótico se inicia en los primeros años de vida, pasando décadas de enfermedad asintomática, para luego tener manifestaciones clínicas.² La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad genética autosómica dominante, presente desde el nacimiento, que origina lesiones de aterosclerosis en forma temprana.³ La HF constituye un claro ejemplo de enfermedad prevenible y actualmente subdiagnosticada y subtratada.^{3,4} Su prevalencia es de 1/250 a 1/300 en la población general, es asintomática en sus comienzos y requiere de un diagnóstico precoz para poder indicar un tratamiento adecuado y mejorar el pronóstico de los pacientes afectados.⁴ De todo esto se desprende que es de suma importancia identificar y estudiar a niños o adolescentes con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (ECP).

La recolección de antecedentes cardiovasculares durante la consulta pediátrica no es una tarea sencilla. Durante el tiempo acotado de consulta, otros temas como el sueño, la alimentación o la conducta suelen aparecer como prioritarios por la ansiedad que generan. Además, es común que los padres desconozcan su perfil lipídico o minimicen los antecedentes cardiovasculares de su familia, por temor a relacionar enfermedades de alto riesgo con la salud de sus hijos. Esto determina que, muchas veces, la recolección de ciertos datos de relevancia resulte incompleta y sesgada, contribuyendo aún más al subdiagnóstico de la HF.

Este trabajo tuvo como objetivos proponer una iniciativa simple para la detección de antecedentes de ECP en pacientes adultos que facilite el diagnóstico en niños o adolescentes con HF y, además, destacar la importancia del diagnóstico precoz y de la colaboración interdisciplinaria entre profesionales a distancia.

MATERIAL Y MÉTODO

Se elaboró una ficha o tarjeta para pesquisar los antecedentes de ECP, que sugieren una carga genética para los familiares de primer grado de

consanguinidad (hijos o nietos). Esta herramienta fue confeccionada para ser completada por el propio paciente, antes del ingreso a la consulta programada.

Tabla 1a. Propuesta para la recolección de antecedentes y el diagnóstico en cascada descendente.

Vínculo con el niño			
Padre/madre	Abuelo/abuela	Paterno	Materno
Edad		Sexo	
Si usted ha sido internado o presentó alguno de estos eventos antes de los 55 años (si es varón) o antes de los 65 años (si es mujer), marque con una cruz:			
Infarto agudo de miocardio			
Accidente cerebrovascular (ACV)			
Obstrucción de las arterias periféricas (p. ej., cirugía o angioplastia de carótida, bypass o angioplastia de arterias de las piernas o aneurisma de aorta)			
Cirugía de bypass coronario			
Angioplastia con colocación de stent o sin ella			
Colesterol total mayor de 240 mg/dl (independientemente de la edad que tenga)			

Tabla 1b. Propuesta para la recolección de antecedentes y el diagnóstico en cascada descendente.

Debido a que estos antecedentes pueden tener una carga hereditaria o genética que influya o afecte a familiares de primer grado de consanguinidad (hijos o nietos) es conveniente que estos datos sean informados al pediatra o médico de seguimiento. Dicho médico evaluará el momento más oportuno para realizar los siguientes controles de laboratorio a los familiares directos (mayores de 2 años), según las recomendaciones de 2015 de la Sociedad Argentina de Pediatría. ⁵
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatograma (incluye colesterol total) • Colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) • Triglicéridos • Colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) • Cálculo de no-HDLc = colesterol total - HDLc
Si después de realizar 3 a 6 meses de recomendaciones saludables, los valores no se modifican y son iguales o superiores a estos niveles, resulta conveniente realizar una consulta especializada o efectuar seguimiento con un médico nutricionista, pediatra o clínico experto en Lípidos.
Además, mediante la página web de la Sociedad Argentina de Lípidos (www.sociedadargentinadelipidos.com), el profesional podrá recibir asesoramiento adecuado.
Puntos de corte para sospechar hipercolesterolemia familiar
Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos de 2014 (para pacientes entre 2 y 20 años) ⁶
<ul style="list-style-type: none"> • Colesterol total > 230 mg/dl
<ul style="list-style-type: none"> • LDLc > 160 mg/dl
<ul style="list-style-type: none"> • No-HDLc > 190 mg/dl

Con base en los consensos vigentes^{3,5,6,7,8} se elaboró una propuesta inicial, que fue distribuida por e-mail entre más de 10 médicos integrantes de la Sociedad Argentina de Lípidos, quienes colaboraron con diversas sugerencias, correcciones o comentarios. Para la recolección de los antecedentes familiares de ECP se consideraron 6 criterios de inclusión: infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de las arterias periféricas, cirugía de *bypass* coronario, angioplastia con colocación de *stent* o sin ella (todos sucedidos en varones antes de los 55 años y en mujeres antes de los 65 años) y colesterol total mayor de 240 mg/dl (independientemente de la edad).^{9,10}

Al proyectar la tarjeta se buscó un diseño simple, fácil de entender y de explicar para el médico que la propone. En la parte superior se incluyó un listado de los antecedentes cardiovasculares a considerar, que fueron cotejados con médicos de distintas especialidades: clínicos, cardiólogos, endocrinólogos, médicos de familia y expertos en Lípidos. En el sector inferior se agregó una descripción breve dirigida a la familia sobre la importancia de la herencia en este tipo de enfermedades, con la indicación de que la información sea referida al pediatra, a quien se le sugiere la realización del cribado en cascada familiar. También, se detallan las determinaciones a realizar (perfil lipídico básico) y los puntos de corte propuestos por el Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos⁶ a partir de los cuales se debe sospechar HF, si los valores iniciales no se modifican luego de 3 a 6 meses de iniciados los cambios en la dieta (Tablas 1a y 1b).

DISCUSIÓN

Este material tiene como finalidad facilitar la detección de adultos con ECP, para remitir la información al pediatra a cargo de la atención de los hijos o nietos, a quienes es conveniente solicitarles un perfil lipídico básico a partir de los 2 años y cuando estén con un estado metabólico estable (sin enfermedades infecciosas, metabólicas agudas o cirugías que puedan alterar el perfil lipídico o luego de 2 meses de superadas estas situaciones).⁵ Posteriormente, en los pacientes que presenten niveles elevados de colesterol total o de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc)

es necesario descartar causas secundarias, como hipotiroidismo, hepatopatía (colestasis), nefropatía (insuficiencia renal, síndrome nefrótico), diabetes no controlada o tratamiento farmacológico asociado con desórdenes lipídicos.¹¹

Esta iniciativa aspira y propone a los médicos que tratan a pacientes adultos con ECP a que colaboren con el cribado familiar enviando el detalle de los antecedentes a los pediatras, para intentar disminuir el subdiagnóstico de la HF en niños y adolescentes. La utilización progresiva de este material o tarjeta informativa permitirá facilitar el vínculo interdisciplinario indirecto (a distancia) entre los profesionales, no solo de distintas especialidades, sino de diferentes zonas del país. Los médicos de adultos emplearán el prototipo propuesto o “proyecto piloto” voluntariamente, acorde con su criterio ético y en la medida que les resulte una herramienta útil, ya sea para explicarle al paciente la importancia de la carga genética o para sugerir el diagnóstico en cascada inversa. En atención primaria es importante priorizar la detección oportuna basada en la historia clínica y en la presencia de antecedentes cardiovasculares tempranos.

Se propone utilizar en forma complementaria las dos áreas del material descrito y, además, se recomienda revisar el consenso vigente sobre tratamiento de dislipidemias en pediatría, publicado en abril de 2015.⁵ En este artículo, se sugiere, además, el cribado selectivo por edad (entre los 6 y 11 años o, posteriormente, a partir de los 17 años). Sin embargo, en la práctica diaria, este como otros documentos, no son conocidos o puestos en práctica por la mayoría de los médicos pediatras. La intención es que el contacto a distancia de parte del médico tratante del adulto con ECP movilice al pediatra de seguimiento (médico de adolescentes o de familia) a actualizarse en el tema, estar más alerta o tener una mirada más inquisidora.

El proyecto incluye la difusión del material entre médicos de diversas especialidades (clínicos, cardiólogos, endocrinólogos, médicos de familia, etc.), para que puedan optimizar el tiempo de recolección y se comprometan con la prevención cardiovascular infantil, además de contribuir con la notificación a los pediatras, para

dinamizar o propiciar la detección de pacientes con mayor riesgo familiar. El desafío consiste en implementar la detección en cascada, ya que, por las características de heredabilidad de la HF, existe una elevada probabilidad de que un familiar directo la presente.⁴ Además, la implementación resulta una estrategia rentable para la identificación de nuevos pacientes.^{8,12}

Los médicos emplearán el prototipo voluntariamente, acorde con su criterio ético y en la medida que les resulte una herramienta útil. No hay un número de profesionales predeterminado para utilizar esta tarjeta, es simplemente una “iniciativa de detección” o una oportunidad de intervención precoz e individualizada.

La identificación de un grupo poblacional con riesgo genético elevado contribuye a la detección, que constituye el punto de partida para prevenir la enfermedad coronaria temprana.¹³ En 2011, en Uruguay, el programa GENes Y COlesterol (GENYCO) contribuyó a disminuir el subdiagnóstico y el subtratamiento de esta afección y, mediante este programa, se identificaron 245 sujetos afectados por la HF a partir de 71 casos índice, 18% de los cuales eran portadores de enfermedad coronaria, e implicó un promedio de 3.1 afectados, detectados a partir de cada caso índice, con la aplicación del método de diagnóstico familiar en cascada.¹³

La enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte en América y Europa, pero se calcula que lo será en todos los países del mundo para 2020,¹³ lo que se relaciona directamente con la detección tardía, el subdiagnóstico y el subtratamiento de la HF.¹³ En 2000, Bhatnagar y col. destacaron la utilidad del “hallazgo familiar de casos” al identificar 121 pacientes nuevos a partir del análisis genealógico de los familiares de primer grado de 200 pacientes y demostraron que, para eso, hubiera sido necesario el tamizaje poblacional de 60 000 individuos.¹⁴ Un programa holandés¹⁵ también amplió la identificación al núcleo familiar o “familia extendida”. En 2001 se publicaron los primeros resultados de este programa, que incluyó la revisión de 5 años de *screening familiar* y permitió la identificación molecular de 2039 heterocigotas a partir de 237 casos índice. Así, el programa destacó

la efectividad del hallazgo de casos, basado en la familia (*family based case finding*).¹⁶ El 50% de los portadores desconocía su hipercolesterolemia y en un 18% de los casos no se hubiera llegado al diagnóstico. Posteriormente, en 2010, durante el Congreso de la *European Atherosclerosis Society* se enfatizó sobre la efectividad del programa de prevención, que notificó la identificación de 11 136 parientes a partir de 1338 casos índice.¹⁷

Dos años antes, en 2008, Humphries y col.¹⁸ habían analizado y estudiado la importancia del diagnóstico en la prevención primaria; concluyeron que, con el tratamiento adecuado, es posible ganar un promedio de 9 años de vida. En España, Mata y col.¹⁹ consideraron que, en la búsqueda oportunista, los cardiólogos pueden desempeñar un papel importante en la detección de la HF entre los pacientes menores de 60 años con ECP e hipercolesterolemia. Además, pueden facilitar la detección en cascada familiar que permita la identificación de un mayor número de niños y adolescentes. La necesidad de consejo y tratamiento requiere, posteriormente, la participación de los pediatras de atención primaria, quienes podrán acompañar el seguimiento de los pacientes pediátricos con HF controlada y no complicada hasta la edad adulta.¹⁹

Tanto en la prevención como en el tratamiento de la HF, los distintos consensos recomiendan un enfoque agresivo de los factores modificables de riesgo que agravan la hipercolesterolemia, para disminuir el tiempo de exposición o carga acumulada de colesterol que determina el riesgo cardiovascular futuro.^{3,8} El tratamiento debe ser selectivo, conservador y realizado por especialistas, con la inclusión estratégica del paciente y su familia.^{7,8}

La implementación y los resultados de la iniciativa propuesta deberán ser evaluados en trabajos posteriores, para compararlos con los estudios realizados en otros países y antes mencionados. Esto permitirá ajustar o modificar detalles que permitan incrementar la detección y las oportunidades de instaurar un tratamiento adecuado cuando sea necesario. No obstante, para que un programa de detección en cascada familiar sea eficaz, es decisivo el funcionamiento del primer nivel asistencial. Ante un paciente con ECP o caso índice, son

fundamentales el compromiso y la colaboración interdisciplinaria a distancia entre los profesionales involucrados.

CONCLUSIONES

La HF es un ejemplo de enfermedad prevenible, con alta morbimortalidad si no es detectada y tratada en las primeras décadas de la vida. Estas características obligan a generar iniciativas de detección y tamizaje oportuno.

La colaboración interdisciplinaria a distancia puede contribuir a regular los recursos en atención primaria y facilitar el diagnóstico precoz que evite la exposición a altos niveles de colesterol desde la infancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Enfermedades cardiovasculares [homepage en Internet]; nota descriptiva, mayo de 2017 [citado el 4 de Enero de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>.
2. Watts G, Gidding S, Wierzbicki A, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 171:309-325, 2014.
3. Nordestgaard B, Chapman J, Humphries S, Ginsberg H, Masana L, Descamps O, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal* 34(45):3478-3490, 2013.
4. Corral P. Hipercolesterolemia familiar heterocigota: revisión de las estrategias para su identificación y detección sistemática. *Insuf Card* 10(3):126-131, 2015.
5. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre manejo de las dislipidemias en pediatría. Comité de nutrición. *Arch Argent Pediatr* 113(2):177-186, 2015.
6. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Schreier L, Corral P, Aimone D, et al. Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre hipercolesterolemia familiar. *Sociedad Argentina de Lípidos*; 2014. pp. 1-51.
7. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Summary report. *Pediatrics* 128(5):213-256, 2011.
8. Mata P, Alonso R, Ruiz A, González-Juanatey J, Badimón L, Díaz-Díaz J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria* 47(1):1-70, 2015.
9. Allport S, Kikah N, Saif N, Ekokobe F, Atem F. Parental age of onset of cardiovascular disease as a predictor for offspring age of onset of cardiovascular disease. *PloS One* 11(12):e0163334, 2016.
10. Cipriani V, Mannucci P, Ardissino D, Ferrario M, Corsini G, Merlini P, et al. Agregación familiar del infarto de miocardio de inicio temprano. *Revista Europea de Medicina Interna* 21(6):511-515, 2010.
11. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia-epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep* 17(2):482, 2015.
12. Nherera L, Marks D, Minhas R, Thorogood M, Humphries S. Probabilistic cost-effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolaemia using alternative diagnostic and identification strategies. *Heart* 97:1175-1181, 2011.
13. Stoll M, Lorenzo M, Raggio V, Esperón P, Zelarayan M. Previniendo el infarto en el adulto joven: GENYCO, un registro nacional de hipercolesterolemia familiar. *Rev Urug Cardiol* 26(1):16-26, 2011.
14. Bhatnagar D, Morgan J, Siddiq S, Mackness M, Miller J, Durrington P. Outcome of case finding among relatives of patients with known heterozygous familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 321:1497500, 2000.
15. Kastelein JP. Screening for familial hypercholesterolaemia. Effective, safe treatments and DNA testing make screening attractive. *BMJ* 321:1483-1484, 2000.

16. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet* 357:165-168, 2001.

17. Huijgen R, Versmissen J, Oosterveer D. Efficacy of 15 years of genetic cascade screening for familial hypercholesterolemia in the Netherlands in prevention of coronary artery disease [abstract]. *European Atherosclerosis Society* 11(2):12, 2010.

18. Humphries S, Hadfield G. Identifying patients with familial hypercholesterolaemia in primary care. *Heart* 94:695-696, 2008.

19. Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Detección de la hipercolesterolemia familiar: un modelo de medicina preventiva. *Rev Esp Cardiol* 67(9):685-688, 2014.

Diálisis peritoneal continua ambulatoria en pediatría: dislipidemias en pre y posdiálisis

Continuous ambulatory peritoneal dialysis in pediatrics: dyslipidemias in pre and postdialysis

Dra. Mercedes Ganduglia Cazaban,¹ Dra. Celia Koltan,¹ Dra. Paula López Ceschel,¹ Dra. María Newkirk,¹ Dra. Patricia Scibona,¹ Dra. Roxana Vanco,¹ Dra. Mabel Careaga,² Dra. Cecilia Gogorza² y Dra. Silvina Cuartas³

¹ Licenciada en Nutrición. División Alimentación, Hospital de Niños Pedro Elizalde, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

² Médica pediatra y Nefróloga Infantil. Unidad de Nefrología, Diálisis Peritoneal, Hospital de Niños Pedro Elizalde, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. ³ Médica pediatra. Experta en Lípidos (SAL). Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Objetivo: Evaluar la prevalencia de dislipidemia antes y después de la diálisis peritoneal en niños con enfermedad renal crónica del Programa de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria del Hospital de Niños "Pedro de Elizalde".

Materiales y método: Estudio retrospectivo y descriptivo, de revisión de las historias clínicas de 16 pacientes de 1 a 17 años. Se registraron las lipoproteínas un mes antes y 3 meses después de iniciar la diálisis. Se consideró dislipidemia a la presencia de al menos un parámetro lipídico alterado.

Resultados: La prevalencia global de dislipidemia en la prediálisis fue del 81% y, posteriormente, se elevó a 100%. La hipercolesterolemia y el incremento del colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no-HDLc) presentaron inicialmente un mismo registro de 37.5%, mientras que en la posdiálisis los valores fueron del 75% para el no-HDLc y de 68.7% para la hipercolesterolemia.

El total de los pacientes dializados presentó alteración en al menos un parámetro lipídico, y el colesterol total y el no-HDLc fueron los que registraron un incremento mayor y estadísticamente significativo ($p = 0.03$). El descenso del HDLc y la hipertrigliceridemia mejoraron luego de la diálisis peritoneal, de 18.7% a 12.5% y de 25% a 18.7%, respectivamente. La alta prevalencia de dislipidemia en pacientes que requieren diálisis peritoneal determina que el seguimiento nutricional precoz y la enseñanza de hábitos saludables adquieren importancia relevante para disminuir los riesgos a largo plazo.

Conclusiones: Luego de la diálisis peritoneal se observó un incremento del colesterol total, el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y el no-HDLc, lo que eleva el riesgo aterogénico de los pacientes que requieren este tratamiento.

PALABRAS CLAVE: dislipidemias, diálisis peritoneal, aterogénesis infantil

Abstract

Objective: To evaluate the prevalence of pre and post-dialysis peritoneal dyslipidemia in children with Chronic Kidney Disease from the Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Program at Pedro de Elizalde Children's Hospital.

Materials and methods: A retrospective and descriptive study was conducted by reviewing medical records of 16 patients between 1 to 17 years old. Lipoproteins were recorded one month before and three months after starting dialysis. Dyslipidemia was considered as the presence of at least one altered lipid parameter.

Results: The overall prevalence of dyslipidemia in predialysis was 81% and subsequently rose to 100%. Hypercholesterolemia and non-HDLc increase were recorded with the same initial prevalence of 37.5%, while in the post-dialysis the values were: non-HDLc 75% and hypercholesterolemia 68.7%.

All dialyzed patients had at least one altered lipid parameter, being total cholesterol and non-HDLc those that registered a greater and statistically significant increase ($P=0.03$). The decrease in HDLc and hypertriglyceridemia improved after peritoneal dialysis, from 18.7 to 12.5% and from 25 to 18.7% respectively. The high prevalence of dyslipidemia in patients requiring peritoneal dialysis determines that early nutritional intervention and dietary counseling acquires relevant importance to reduce future risks.

Conclusions: After peritoneal dialysis, an elevation of total cholesterol, LDLc, and non-HDLc was observed, which increases the atherogenic risk of patients requiring this treatment.

KEYWORDS: dyslipidemias, peritoneal dialysis, infant atherogenesis

Recibido en febrero de 2019 - Aceptado en marzo de 2019
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:
XXX. E-mail: XXX

INTRODUCCIÓN

En pacientes con daño o enfermedad renal crónica (ERC), las dislipidemias están ampliamente documentadas en la bibliografía médica¹ y aparecen de manera temprana a medida que avanza el daño renal,² en especial cuando se realiza diálisis peritoneal (DP),³ porque se generan cambios en el metabolismo que dan origen a un perfil lipídico aterogénico con elevación del riesgo cardiovascular.³

El objetivo principal de este trabajo fue evaluar la prevalencia de dislipidemia antes y después de la diálisis peritoneal en niños con ERC incluidos en el Programa de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria del Hospital de Niños “Pedro de Elizalde”, en tanto que el objetivo secundario fue revisar las intervenciones médicas destinadas a prevenir los trastornos lipídicos en estos pacientes.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo. Los datos se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas de 16 pacientes (7 varones y 9 mujeres), de 1 a 17 años, con insuficiencia renal crónica y filtrado glomerular menor de 20 ml/min/1.73 m, sometidos a DP continua, ambulatoria. Se registraron los valores de lipoproteínas un mes antes y 3 meses después de comenzar la diálisis. Se evaluaron los siguientes parámetros: colesterol total (CT), colesterol asociado con lipoproteínas de baja (LDLc) y de alta densidad (HDLc) y triglicéridos (TG) y se calculó el colesterol no-HDLc (no-HDLc) con la fórmula $CT - HDLc$.⁴ Se elaboró un registro de pacientes, donde se constató: la edad, el sexo, el peso, la talla, el índice de masa corporal y los antecedentes personales y familiares.

Se definió como dislipidemia a la presencia de al menos un parámetro lipídico alterado, según los valores que establece el panel de expertos del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) para niños y adolescentes, que fueron validados posteriormente por el Consenso de la Sociedad Argentina de Pediatría para el tratamiento de las dislipidemias en esta población.^{5,6} Se consideraron elevados los registros superiores al percentilo 97 para todas las variables y por debajo del percentilo 10, para definir un HDLc bajo o “no aceptable”.⁵

Los puntos de corte utilizados fueron: CT > 200 mg%, LDLc > 130 mg%, HDLc bajo < 40 mg%, TG > 100 mg% (< 9 años), > 130 mg% (> 9 años) y para no-HDLc > 145 mg%.^{5,6}

Para evaluar el riesgo aterogénico se calcularon tres índices: CT/HDLc, TG/HDLc y LDLc/HDLc. Los puntos de corte utilizados fueron: > 4.5 para el primero y > 3 para los dos restantes.

Se analizó la prevalencia de las distintas lipoproteínas en forma comparativa antes y después de la diálisis. Para el procesamiento de los datos se empleó el programa IBM SPSS Statistics 21 y la prueba de McNemar. Según correspondiera, se empleó la prueba de *chi* al cuadrado o el test exacto de Fisher, la desviación estándar (DE) y el índice de concordancia. Se adoptó un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

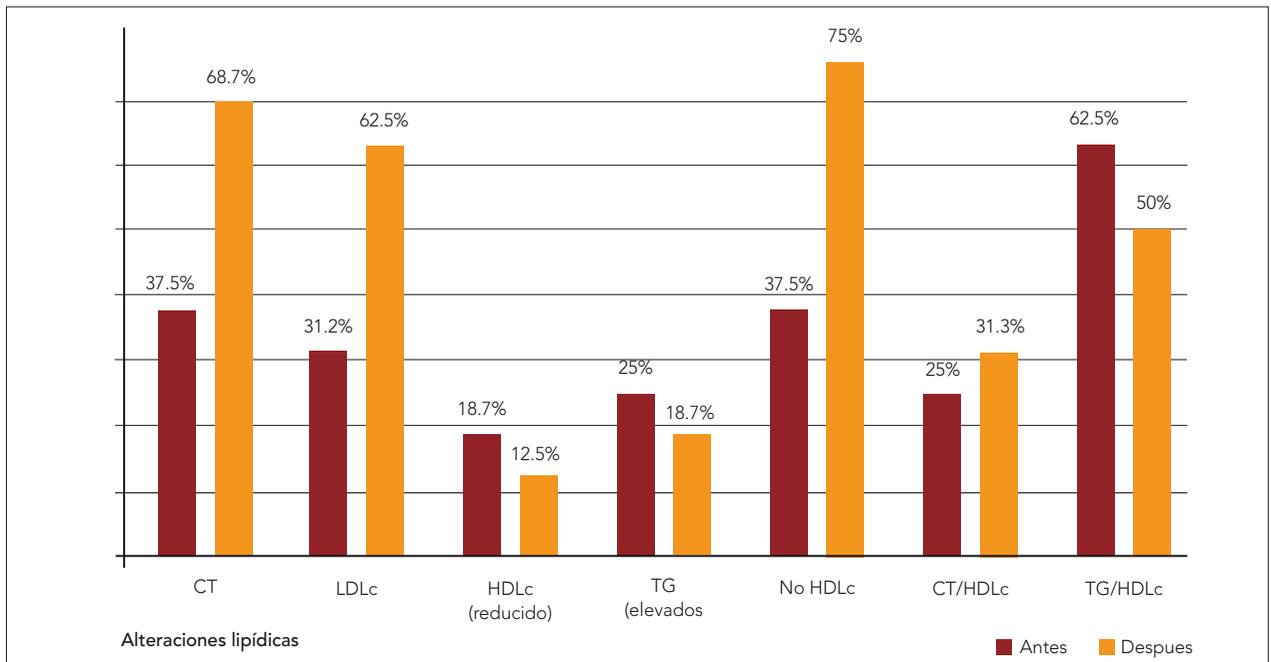
RESULTADOS

El promedio de edad de los 16 pacientes analizados fue de 7.5 años, con un rango de 1 a 17 años. La prevalencia global de dislipidemia en la prediálisis fue del 81% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 53.4-94.9), mientras que luego de 3 meses de DP se elevó a 100%. La hipercolesterolemia y el incremento del no-HDLc se registraron con igual prevalencia inicial, de 37.5% (IC 95%: 16.3-64.1), mientras que en la posdiálisis los valores fueron elevados: del 75% para el no-HDLc (IC 95%: 47.4-91.7) y de 68.7% para la hipercolesterolemia (IC 95%: 41.5-87.9).

El aumento del LDLc fue de 31.2% (IC 95%: 12.9-83.7) y de 62.5% (IC: 95% 35.9-83.7) al finalizar el procedimiento. Los valores de TG estuvieron elevados, en un 25% (IC 95%: 8.3-52.6) en la prediálisis, y posteriormente descendieron a 18.7% (IC 95%: 5-46.3). Lo mismo sucedió con el HDLc bajo o reducido, que presentó una prevalencia mayor antes de la DP de 18.7% (IC 95%: 5-46.3) y de 12.5% (IC 95%: 2-39.6) en la posdiálisis (Figura 1).

El valor máximo de no-HDLc fue 333 mg/dl; resultó el parámetro más prevalente registrado antes y después del procedimiento, con valores promedio de 143 mg/dl y 170 mg/dl, respectivamente. La hipercolesterolemia se registró en segundo

Figura 1. Prevalencia de las alteraciones lipídicas y de los índices de riesgo en pre y posdiálisis, expresadas en porcentaje (n = 16).

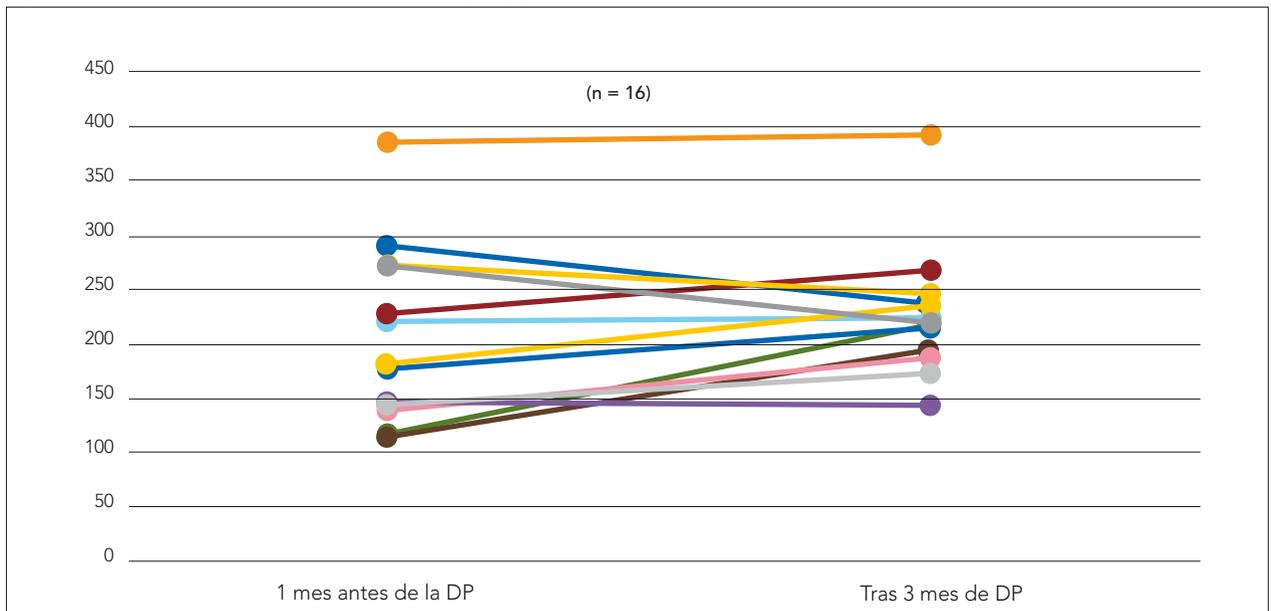


CT: colesterol total; LDLc: colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; HDLc: colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; no-HDLc: colesterol no asociado con HDL

término, con un valor promedio de 196 mg/dl y 224 mg/dl (antes y después de la diálisis) y la cifra máxima observada fue 386 mg/dl (Figura 2). Tanto el CT como el no-HDLc presentaron diferencias estadísticamente significativas (prueba de McNemar: $p = 0.03$).

Se cuantificó la cantidad de variables alteradas antes y después de la DP. En el registro inicial, el 31% de los niños presentó alteración en 2 variables y, posteriormente, en el segundo control, en el 25% de los pacientes se incrementó a 6 los parámetros elevados.

Figura 2. Valores de colesterol total (n = 16) en pre y posdiálisis.



DP: diálisis peritoneal

El índice TG/HDLc fue el que presentó mayor alteración, de 62.5% y 50% antes y después de la diálisis, con un valor máximo de 14.2 y 9.84, respectivamente. El cociente LDLc/HDLc no presentó alteraciones en ninguno de los casos, mientras que la relación CT/HDLc (índice de Castelli) fue más prevalente en la posdiálisis (de 31.2%, partiendo de un registro inicial de 25%) (Tabla 1).

Tabla 1. Índices de riesgo aterogénico: prevalencia, valores máximos y promedios (pre y posdiálisis, n = 16).

Índices de riesgo aterogénico	Prediálisis	Posdiálisis
Determinación	Un mes antes	A 3 meses del inicio
CT/HDLc > 4,5	25%	31,2%
Valor máximo	8.02	6.04
Valor promedio	4.06 (DE: 1.51)	4.25 (DE: 1.16)
TG/HDLc > 3	62,5%	50%
Valor máximo	9.8	14.3
Valor promedio	4.03 (DE: 2.2)	4.15 (DE: 3.7)
LDLc/HDLc > 3	0%	0%
Valor máximo	2.7	2.6
Valor promedio	1.06 (DE: 0.61)	1.41 (DE: 0.56)

CT: colesterol total; HDLc: colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; LDLc: colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar

DISCUSIÓN

La prevalencia global de dislipidemia antes de la diálisis fue del 81%, valor semejante al observado por Bonthius y col., quienes informaron una prevalencia de 85.1% de dislipidemias en pacientes pediátricos sometidos a DP.⁷

Los pacientes con ERC presentan alteraciones lipídicas que contribuyen a la progresión de la propia enfermedad y elevan el riesgo cardiovascular. La disminución de la tasa de filtrado glomerular y la proteinuria son los determinantes principales de la alteración del metabolismo de las lipoproteínas a medida que declina el filtrado.²¹ La pérdida selectiva de lipoproteínas de menor tamaño (como las HDL) y el aporte de altas concentraciones de glucosa por vía peritoneal pueden causar hiperglucemia y otras complicaciones metabólicas.^{8,9,10} La glucosa absorbida puede generar resistencia a la insulina, estimular la

lipogénesis *de novo* y generar hipertrigliceridemia.¹¹ Entre los 16 pacientes analizados se observó el aumento del índice TG/HDLc con un valor promedio de 4 y 4.14 antes y después de la DP (Tabla 1). Un valor ≥ 3 se asocia con riesgo cardiometabólico¹² y es un marcador de resistencia a la insulina.¹³

En los últimos años han comenzado a utilizarse nuevos agentes osmóticos que se alternan con la glucosa. Los más utilizados son los polímeros de la glucosa (icodextrina) y las soluciones de aminoácidos.¹⁴ En 2010, Cho y col. observaron que los pacientes que realizan DP con líquidos libres de glucosa presentan disminución de la resistencia a la insulina, con menor acumulación de grasa y mejoría parcial o relativa de la dislipidemia.¹⁵ Además, la utilización de icodextrina mejora los niveles de adipocitocinas, que reducen los TG, sin generar cambios en las cifras de colesterol.¹⁶ Pero es importante aclarar que no puede utilizarse como única solución de diálisis, se usa combinada con soluciones de dextrosa.¹⁷ Su utilización depende de la enfermedad de base, el tipo de peritoneo y los solutos a dializar, pero además se debe tener en cuenta que tiene un costo elevado. Ninguno de los pacientes que se presentan en este trabajo fue dializado con icodextrina. Todos utilizaron soluciones dextrosadas a diferentes concentraciones, mediante diálisis peritoneal automática, con máquinas cicladoras que realizan intercambios rápidos nocturnos e introducen y drenan el dializado en la cavidad peritoneal. Posteriormente, dependiendo del líquido resultante al terminar la sesión nocturna, existen dos modalidades diferentes: diálisis peritoneal nocturna intermitente o la diálisis peritoneal continua cíclica. La primera consiste en intercambios nocturnos y día “seco”, mientras que en la segunda se realizan varios intercambios nocturnos y uno prolongado, durante el día.¹⁸ Ambas técnicas fueron utilizadas por los pacientes que se presentan, pero no se discriminó en cada caso el método empleado.

Durante la DP ambulatoria es necesario considerar y evaluar posibles incumplimientos de las pautas nutricionales, como la restricción de sodio o el aporte hídrico (que depende de la presencia de diuresis residual). Además, se debe tener en cuenta la prevención del trastorno mineral óseo, dado que repercute en el crecimiento del niño y contribuye a incrementar aún más el riesgo cardiometabólico.

Por eso, resulta aconsejable restringir el aporte de fósforo en la dieta, utilizar una concentración adecuada de calcio en el dializado y administrar suplementos de vitamina D.¹⁹

La elevación del no-HDLc fue la alteración más frecuente antes y después de la diálisis. Este cálculo simple se considera un predictor significativo de la presencia de aterosclerosis y de dislipidemia persistente.²⁰ Incluye las lipoproteínas ricas en TG, como los remanentes del colesterol asociado con lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc),²¹ y se correlaciona inversamente con el HDLc. Estas alteraciones del perfil lipídico, sumadas a la disfunción endotelial, favorecen la aterosclerosis temprana.^{2, 22} Ambos factores se interrelacionan, además, con inactividad física, anemia, hipertensión, resistencia a la insulina, inflamación de bajo grado y estrés oxidativo.²³

Aunque los valores promedios del LDLc no fueron tan elevados (73.1 mg/dl [DE: 42.1]) en prediálisis y en posdiálisis (105 mg/dl [DE: 51.2]), se debe tener en cuenta que, en los pacientes con ERC, uremia elevada, glicación en presencia de hiperglucemia y mayor oxidación pueden producirse modificaciones en el tamaño y la composición de las LDL, dando origen a partículas de LDL pequeñas y densas, que son más aterogénicas y poseen mayor contenido de TG.²⁴ Su presencia puede inferirse cuando el índice triglicéridos/HDLc es mayor de 3. Existe consenso en afirmar que cuando este cociente es mayor de 3.5 resulta un indicador del tamaño de las LDL e indica el predominio de partículas pequeñas y densas.²⁵

De todo lo anteriormente expuesto se desprende que la prevalencia de dislipidemias en pacientes con ERC es elevada y, luego de la DP, se incrementa, principalmente el CT, el no-HDLc y el LDLc, con mejoría parcial o disminución de la prevalencia de hipertrigliceridemia y de HDLc bajo < 40 mg/d. Pero a pesar de que en la posdiálisis se registra una menor cantidad de pacientes con HDLc bajo, el no-HDLc duplica su prevalencia, por la elevación del CT, que afecta el producto final del cálculo CT - HDLc, que resulta más elevado que antes de la diálisis. A pesar de que todos los pacientes utilizaron agentes osmóticos combinados con glucosa, se observó un menor porcentaje de hipertrigliceridemia luego de la DP.

Tanto el tratamiento nutricional como de las dislipidemias, en pacientes con ERC que realizan DP, enfrentan serias limitaciones. Por ejemplo, la actividad física aeróbica, que puede contribuir a la elevación del HDLc y al descenso del CT,²⁶ se ve limitada por la enfermedad mineral ósea, los horarios y la duración de cada baño de diálisis, por la aparición de comorbilidades y por el aislamiento que ocasiona el impacto psicológico, propio del tratamiento que los pacientes reciben.²⁷ En muchos casos, la edad de los niños resulta limitante para iniciar tratamientos con fármacos hipolipemiantes, además de la necesidad de restringir el aporte de potasio y fósforo, que dificulta la incorporación de fibra en la alimentación. Asimismo, la adquisición de alimentos para mejorar la calidad de las grasas de la dieta se ve dificultada por la condición socioeconómica que tienen muchos de los pacientes del programa.

Los niños con ERC requieren atención clínica personalizada y deben ser considerados un grupo de alto riesgo cardiovascular.²⁷ Tanto los pacientes integrantes del Programa de Diálisis Peritoneal Domiciliaria como sus familias necesitan adquirir conocimientos que les permitan poner en práctica un cuidado personal de calidad (alimentación adecuada, tratamiento, reconocimiento de signos y síntomas de alarma, etc.). Una correcta adhesión al tratamiento, con control estricto, permite disminuir las internaciones y el riesgo de complicaciones. No obstante, la DP es una técnica relativamente sencilla, segura y de fácil aprendizaje, de suma utilidad en niños pequeños que viven alejados de los centros de diálisis.²⁸ Mejora la calidad de vida, facilita la dinámica familiar, permite que los padres continúen con sus actividades laborales y que los pacientes asistan al colegio.²⁹

Si bien la cantidad reducida de pacientes puede considerarse una limitación de este trabajo, es importante destacar que la DP ambulatoria no es un tratamiento habitual en la infancia. Es un procedimiento específico, indicado en pacientes con condiciones clínicas y socioeconómicas determinadas. Ante lo cual, la posibilidad de realizar un análisis específico de 16 casos transforma a este número en una de las fortalezas, a pesar de que los datos no puedan ser extrapolados. Otro punto favorable es la posibilidad de controlar a

los pacientes en forma prolongada, lo que permite ajustar las indicaciones o pautas necesarias y asesorar e instruir a los padres. En los trabajos futuros podrían considerarse otros parámetros vinculados con la presencia de aterosclerosis subclínica, como la ecografía de cuello con medición del grosor de la íntima y media en carótida y evaluar otras lipoproteínas, como la apolipoproteína (Apo) A, la ApoB y lipoproteína (a) que, a su vez, permitan, dentro de esta población, detectar “subgrupos” con riesgo aterogénico muy elevado. La consideración y el análisis de datos más específicos pueden incrementar la información sobre el impacto de la DP en el proceso aterogénico infantil en pacientes con ERC.

CONSIDERACIONES FINALES

A partir de estas observaciones realizadas desde el Servicio de Diálisis Peritoneal del Hospital “Pedro de Elizalde”, donde se reciben derivaciones de otras instituciones de distintos sectores o áreas geográficas, nos parece importante destacar la importancia de elaborar registros estandarizados de los parámetros lipoproteicos antes y después de la diálisis, ya que facilitan un mejor seguimiento de los pacientes de alto riesgo aterogénico y, además, permiten establecer subgrupos de riesgo muy elevado, para focalizar sobre ellos los controles y el seguimiento de los cambios metabólicos.

CONCLUSIÓN

Se observó que luego de 3 meses de tratamiento con DP se produce una elevación del CT, el LDLc y el no-HDLc, que aumenta el riesgo aterogénico de los pacientes que requieren esta terapia.

Al tener en cuenta que la dislipidemia es altamente prevalente antes y después de la diálisis, es de suma importancia realizar una terapia médico nutricional precoz y adecuada para disminuir el impacto de las complicaciones asociadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Attman P, Samuelsson O. Dyslipidemia of kidney disease. *Curr Opin Lipidol* 20:293-299, 2009.
2. de Boer I, Astor B, Kramer H, Palmas W, Seliger S, Shlipak M, et al. Lipoprotein abnormalities associated with mild impairment of kidney function in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:125-132, 2008.
3. Elikir G. Lípidos en nefropatía diabética. Actualización de las guías de tratamiento del paciente con diabetes en etapa de prediálisis, hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante. *Nefrol Dial Transpl* 23(2):59-69, 2003.
4. Elikir G, Araujo M. Dislipidemias en niños y adolescentes. En: Villariño J, Lorenzatti A. *Lipidología: presente y futuro. Del metabolismo y la biología vascular, a la práctica clínica*. Buenos Aires: Ediciones Médicas del Sur; 2013. pp. 192-224.
5. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: summary report. *Pediatrics* 128:213-256, 2011.
6. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre manejo de las dislipidemias en Pediatría. Comité de Nutrición. *Arch Argent Pediatr* 113(2):177-186, 2015.
7. Bonthuis M, van Stralen K, Jager K, Baiko S, Jahnukainen T, Laube G, et al. Dislipemia en niños con terapia de reemplazo renal. *Nephrol Dial Transplant* 29:594-603, 2014.
8. De Miguel Carrasco A, Ramón RG. Diálisis peritoneal en el anciano. En: Montenegro J, Correa-Rotter R, Riella MC. *Tratado de diálisis peritoneal*. Barcelona: Elsevier; 2009. pp. 465-473.
9. Cubells TD. Trastornos metabólicos y otras alteraciones propias de la uremia. En: Montenegro J, Correa-Rotter R, Riella MC. *Tratado de diálisis peritoneal*. Barcelona: Elsevier; 2009. pp. 379-395.
10. Riella M, Martins C. Tratamiento nutricional de las dislipemias en la insuficiencia renal crónica. *Nutrición y Riñón* 11:110-118, 2009.

11. Szeto C, Chow K, Kwan B, Chung K, Leung C, Li PKT. New-onset hyperglycemia in nondiabetic Chinese patients started on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 49:524-532, 2007.
12. Di Bonito P, Moio N, Scilla C, Cavuto L, Sibilio G, Sanguigno E, et al. Usefulness of the high triglyceride-to-HDL cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk factors and preclinical signs of organ damage in outpatients children. *Diabetes Care* 35:158-162, 2012.
13. Bonneau G, Pedrozzo W. Adiponectina, índice TG/c-HDL y PCRUS. Predictores de insulinorresistencia. *Rev Argent Endocrinol Metab* 50(2):78-83, 2013.
14. Delgado-Córdova M, Coronel F, Hadah F, Cigarrán S, Herrero-Calvo J. Influencia de las soluciones glucosadas en el desarrollo de hiperglucemia en diálisis peritoneal: comportamiento de la hemoglobina glucosilada y el perfil lipídico. *Nefrología (Madr.)* 34(4):530-531, 2014.
15. Cho K, Do J, Park J, Yoon K. Effect of icodextrin dialysis solution on body weight and fat accumulation over time in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 25:593-599, 2010.
16. Furuya R, Odamaki M, Kumagai H, Hishida A. Beneficial effects of icodextrin on plasma level of adipocytokines in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 21:494-498, 2006.
17. Sánchez Moreno A, Alonso Melgar A. Diálisis peritoneal. En Antón M, Rodríguez Fernández LM. *Manual de nefrología pediátrica. Manual práctico.* Panamericana; 2011. pp. 303-309.
18. Sánchez Moreno A, Muley Alonso R. Diálisis peritoneal crónica. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 1:421-434, 2014.
19. Schaefer F, Warady BA. Peritoneal dialysis in children with end-stage renal disease. Focus on CKD in children. *Nature Reviews: Nephrology* 7:659-668, 2011.
20. Cuneo CA. Mediciones de lípidos y lipoproteínas. Evaluación para el clínico práctico. En Villariño J, Lorenzatti A. *Lipidología: presente y futuro. Del metabolismo y la biología vascular, a la práctica clínica.* Buenos Aires: Ediciones Médicas del Sur; 2013. pp. 64-78.
21. Boekholdt S, Arsenault B, Mora S, Pedersen T, La Rosa J, Nestel P, et al. Association of LDL cholesterol, Non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. *JAMA* 307:1302-1309, 2012.
22. Briet M, Burns KD. Chronic kidney disease and vascular re-modelling: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci (Lond)* 123(7):399-416, 2012.
23. Vaziri ND. Oxidative stress in chronic renal failure. The nature, mechanism and consequences. *Semin Nephrol* 24:469-473, 2004.
24. Shurraw S, Tonelli M. Statins for treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease. *Perit Dial Int* 26:523-539, 2006.
25. González Chávez A, Simental Mendía L, Elizondo-Argueta S. Relación triglicéridos/colesterol-HDL elevada y resistencia a la insulina. *Cir Cir* 79:126-131, 2011.
26. Fernández Lara M, Ibarra Cornejo J, Aguas Alveal E, González Tapia C, Quidequeo Reffers D. Beneficios del ejercicio físico en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. *Enferm Nefrol* 21(2):167-181, 2018.
27. Orozco R. Enfermedad cardiovascular (ECV) en la enfermedad renal crónica (ERC). *Rev Med Clin Condes* 26(2):142-155, 2015.
28. Levy J, Brown E. *Peritoneal dialysis, Oxford handbook of dialysis.* 3ª ed. Oxford University Press; 2009. pp. 227-329.
29. Fischbach M, Warady B. Peritoneal dialysis prescription in children: bedside principles for optimal practice. *Pediatr Nephrol* 24:1633-1642, 2009.

Actualización en el diagnóstico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica

Update in diagnosis of non alcoholic fatty liver disease

Mabel Nora Graffigna¹

1 Médica de planta del Servicio de Endocrinología, Hospital "Carlos G. Durand", Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica y comprende un amplio espectro de daño hepático, que se extiende desde esteatosis a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis hasta cirrosis.

La prevalencia global de EHGNA se estima en 25% y en América del Sur, en 30%, mayor en individuos portadores de componentes de síndrome metabólico, obesidad o diabetes mellitus tipo 2. Su presencia determina el aumento de la mortalidad cardiovascular y de enfermedades malignas.

Existe discrepancia en relación con efectuar o no cribado universal, debido a divergencias en los métodos de diagnóstico, la falta de un tratamiento efectivo y la ausencia de estudios suficientes en relación con la rentabilidad del screening.

La biopsia hepática es el método de referencia para el diagnóstico y permite diferenciar la esteatosis simple de la EHNA, así como también descartar otras enfermedades hepáticas, pero es un procedimiento invasivo que puede ocasionar complicaciones.

Para el diagnóstico contamos, además, con métodos no invasivos que incluyen laboratorio, índices de esteatosis (SteatoTest, SteatoTest 2, Hepatic Steatosis Index [HSI], NAFLD Liver Fat Score, Lipid Accumulation Product [LAP], Fatty Liver Index [FLI]), índices de fibrosis hepática (ELF score, NAFLD Fibrosis Score [NFS], FIB-4 Index), imágenes (ecografía hepática, tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RM], RM con espectroscopia) y métodos elastográficos (elastografía hepática [Fibroscan®]), parámetro de atenuación controlada (CAP), acoustic radiation force impulse imaging (ARFI), elastografía por RM.

Por ser una enfermedad de alta prevalencia, que causa frecuente morbimortalidad y puede ser detectable en una etapa asintomática, es conveniente efectuar un diagnóstico temprano para poder implementar medidas que contribuyan a disminuir su progresión y las posibles complicaciones cardiovasculares.

PALABRAS CLAVE: esteatohepatitis, esteatosis hepática, enfermedad hepática grasa no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, diagnóstico

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most frequent cause of chronic liver disease and includes a spectrum of liver diseases ranging from steatosis to steatohepatitis, fibrosis, and cirrhosis.

Global prevalence of NAFLD is 25% and in South America is 30%, being greater in individuals carrying components of metabolic syndrome, obesity and/or type 2 diabetes mellitus.

There is a discrepancy in relation to whether or not to screen universally, due to divergences in diagnostic methods, the lack of effective treatment and the absence of sufficient studies regarding the cost-effectiveness of screening.

Liver biopsy is the gold standard for the diagnosis of NAFLD and can differentiate simple steatosis from NASH, as well as rule out other liver diseases, but it is an invasive method that can cause complications.

For the diagnosis we also have non-invasive methods that include laboratory, steatosis indexes (SteatoTest, Steato Test 2, Hepatic steatosis index (HSI), NAFLD liver fat score, Lipid accumulation product (LAP), Fatty liver index (FLI)), rates of liver fibrosis (ELF score, NAFLD fibrosis score (NFS), FIB-4 index), imaging (liver ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging, magnetic resonance imaging with spectroscopy) and elastographic methods (hepatic elastography (Fibroscan R), controlled attenuation parameter (CAP), acoustic radiation force imaging (ARFI), magnetic resonance elastography)

Because it is a pathology of high prevalence that causes frequent morbidity and mortality and can be detected in an asymptomatic stage, it is convenient to make an early diagnosis to be able to implement measures that help to slow down its progression and possible cardiovascular complications.

KEYWORDS: hepatic steatosis, steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, diagnosis

Recibido en febrero de 2019 - Aceptado en marzo de 2019
La autora declara no tener conflictos de interés.

Correspondencia:
Mabel Nora Graffigna.
E-mail: mgraffigna@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en niños y adultos, asociada con la epidemia mundial de obesidad y síndrome metabólico (SM).^{1,2}

Para definir la EHGNA debe haber signos de esteatosis hepática, por imágenes o histología, y ausencia de causas secundarias de acumulación de grasa hepática, tales como consumo de alcohol (consumo diario de alcohol ≥ 30 g por día en hombres y ≥ 20 g en mujeres), uso prolongado de medicación esteatogénica o trastornos hereditarios monogénicos³ (Tabla 1).

Tabla 1. Causas secundarias de esteatosis hepática.

Esteatosis macrovesicular
Consumo excesivo de alcohol
Hepatitis C (genotipo 3)
Enfermedad de Wilson
Lipodistrofia
Desnutrición
Alimentación parenteral
Abetalipoproteinemia
Medicamentos: mipomersen, lomitapide, amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticosteroides
Esteatosis microvesicular
Síndrome de Reye
Medicamentos: valproato, antirretrovirales
Insuficiencia hepática aguda del embarazo
Síndrome de HELLP
Errores congénitos del metabolismo: déficit de lecitina colesteroil aciltransferasa, enfermedad de Wolman

Adaptada de la guía de la *American Association for the Study of Liver Diseases*.³

La EHGNA es una condición clínica que comprende un amplio espectro de daño hepático, que se extiende desde esteatosis a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis hasta cirrosis.

Respecto de la histología, el hígado grasa no alcohólico (HGNA) se define por la presencia de $\geq 5\%$ de esteatosis hepática sin signos de daño hepatocelular, mientras que en la EHNA hay $\geq 5\%$ de esteatosis hepática con inflamación e insuficiencia

hepatocítica (p. ej., balonización) con fibrosis o sin ella.³

De acuerdo con la *European Association for the Study of the Liver* (EASL), la EHGNA se subclasifica en hígado grasa no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica¹ (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de la enfermedad de hígado grasa no alcohólico

Enfermedad	Subclasificación
Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)	hígado grasa no alcohólico
	* Pura esteatosis
	* Esteatosis e inflamación lobular leve
	Esteatohepatitis no alcohólica
	* EHNA temprana: ausencia o fibrosis leve (FO-F1)
	* EHNA fibrótica: fibrosis grave (> F2) o avanzada (> F3, puentes fibróticos)
	* EHNA-cirrosis (F4)

Adaptada de *European Association for the Study of the Liver* (EASL), *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), *European Association for the Study of Obesity* (EASO).¹

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON EHGNA

La prevalencia global de EHGNA se estima en 25%, mientras que la mayor prevalencia se verifica en América del Sur (30%) y Medio Oriente (31%), y la menor, en África (14%).⁴ En Latinoamérica, su prevalencia e incidencia se desconocen.⁵

Existen enfermedades que se asocian con alto riesgo de presentar EHGNA: obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DBT2), dislipemia y SM.

Numerosos estudios demostraron que la prevalencia de EHGNA es mayor en individuos portadores de componentes de SM, obesidad o DBT2, y es superior al 70% entre los sujetos obesos o con DBT2 y, en aquellos con obesidad grave, mayor del 90%.^{6,7}

En un metanálisis reciente, la obesidad estuvo presente en el 51% de los individuos con EHGNA y en el 82% de pacientes con EHNA, en tanto que la DBT2 se identificó en el 23% de los casos con EHGNA y en el 47% de aquellos con EHNA. La

prevalencia de SM en pacientes con EHGNA fue del 41% y en aquellos con EHNA, del 71%.⁴

Para algunos autores, entre dos y tres tercios de los pacientes con DBT2 tiene EHGNA y es importante remarcar la asociación bidireccional ente ambas enfermedades, así como también la posibilidad de evolución casi simultánea de DBT2 y EHGNA en un paciente.^{8,9}

También existe una asociación bidireccional entre la EHGNA y los componentes del SM y desde hace unos años se considera que esta puede preceder al SM y a sus complicaciones cardiometabólicas.^{10,11} La EHGNA es considerada la manifestación hepática del SM y se ha demostrado que los individuos con EHGNA y SM tienen mayor mortalidad global que los pacientes sin SM.^{4,12}

En cuanto a la dislipidemia, en estos pacientes se observa un nivel elevado de triglicéridos con colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) bajo. La prevalencia de EHGNA en pacientes con dislipidemia aterogénica es de alrededor del 50%, y puede alcanzar el 78%.³

HISTORIA NATURAL DE LA EHGNA Y COMPLICACIONES

Los pacientes portadores de esteatosis simple tienen progresión muy lenta de la enfermedad, mientras que aquellos portadores de fibrosis progresan rápidamente a la cirrosis en el 20% de los casos.¹³

La enfermedad cardiovascular es la causa más común de muerte en los pacientes con EHGNA (40%).¹⁴ Este grupo también tiene más riesgo de presentar enfermedad coronaria, disfunción

ventricular izquierda, hipertrofia o insuficiencia cardíaca, arritmias y enfermedad valvular que los pacientes sin EHGNA.^{15,16}

Solo una minoría de los pacientes presentará complicaciones de enfermedad hepática crónica, con 4% a 8% de muertes por complicaciones por cirrosis y 1% a 5% por carcinoma hepatocelular.⁴

Sin embargo, el número total de pacientes con enfermedad terminal hepática causada por EHGNA está aumentando rápidamente: en los EE.UU., entre 2004 y 2013, hubo un incremento del 170% de casos de EHNA en lista de espera para trasplante hepático.¹⁷

La enfermedad renal crónica se observa en el 20% a 50% de los pacientes con EHGNA. También, la esteatosis hepática se ha asociado con carcinoma colorrectal, déficit de vitamina D, osteoporosis y enfermedades metabólicas poco frecuentes, como lipodistrofias y trastornos por almacenamiento de glucógeno.¹

Screening

La EHGNA es una enfermedad de alta prevalencia, causa frecuente de morbimortalidad y puede detectarse en una etapa asintomática. Sin embargo, existe discrepancia en relación con efectuar o no cribado universal, debido a las divergencias en los métodos de diagnóstico, la falta de un tratamiento efectivo y la ausencia de estudios suficientes en relación con la rentabilidad del *screening* (Tabla 3).

La EASL sugiere que en los individuos con obesidad o SM se realice *screening* con enzimas hepáticas o ultrasonido. En aquellos con alto riesgo (individuos mayores de 50 años, con DBT2 o SM) es aconsejable

Tabla 3. Comparación de las recomendaciones de *screening* en la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

	EASL	AASLD	NICE	BSG	AEEH
Screening sistemático	No	No	No	No	No
Screening en grupos de alto riesgo	Sí Obesidad SM	No	Sí Obesidad DBT2	No	Sí Obesidad DBT2 SM
Modalidad de screening	Enzimas hepáticas/ ultrasonografía		Ultrasonografía		Ultrasonografía

EASL: European Association for the Study of the Liver; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; BSG: British Society of Gastroenterology; AEEH: Asociación Española para el Estudio del Hígado; SM: síndrome metabólico; DBT2: diabetes mellitus tipo 2.

evaluar la presencia de fibrosis avanzada.¹ En cambio, las normas de la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) señalan que el screening de rutina en grupos de alto riesgo, con DBT2 u obesidad, no es aconsejado, debido a la incertidumbre en cuanto a los tests diagnósticos y las opciones de tratamiento y a la falta de conocimiento de los beneficios a largo plazo y a la rentabilidad de este estudio.³

Las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomiendan efectuar tamizaje con ultrasonografía solo en pacientes con alto riesgo de presentar EHGNA (con obesidad y DBT2).¹⁸

La *British Society of Gastroenterology* no recomienda hacer screening de EHGNA hasta que haya mayor información acerca de su rentabilidad.¹⁹

El consenso español sobre el tratamiento de la EHGNA recomienda realizar la detección sistemática de esta enfermedad en la población de riesgo: pacientes con obesidad, DBT o SM, mediante estudio de las enzimas hepáticas y ecografía. Sin embargo, teniendo en cuenta la amplia población sobre la que incidiría el cribado, no dispone de datos para confirmar si esta estrategia es sostenible y rentable.²⁰

El objetivo del presente trabajo fue realizar una actualización de los diferentes métodos de diagnóstico de la EHGNA y mostrar sus diferentes ventajas y desventajas.

FISIOPATOLOGÍA

La EHGNA resulta de la interacción compleja de múltiples factores.

Las dietas ricas en calorías, la ingesta elevada de hidratos de carbono refinados, las bebidas azucaradas y con jarabe de alta fructosa y el exceso de grasas saturadas se asocian con el aumento de la obesidad, la DBT2 y la EHGNA.²¹

En el marco de la resistencia a la insulina (RI) secundaria a la obesidad, la predisposición genética o el aumento de la lipólisis en el tejido adiposo, se produce el incremento de la liberación de ácidos grasos libres (AGL), con acumulación ectópica de lípidos (hígado, músculo esquelético, células beta pancreáticas).

Si los AGL no se oxidan, se acumulan en depósitos intracitoplasmáticos, donde algunos lípidos, como el diacilglicerol, promueven la lipotoxicidad celular y la disfunción mitocondrial. Las altas concentraciones de AGL también impulsan más RI e inflamación de bajo grado.²² Los ácidos grasos saturados inducen estrés del retículo endoplásmico y causan disfunción celular y apoptosis.²³

Se ha descrito que la disbiosis intestinal puede contribuir a la liberación de endotoxinas a la circulación portal, que interactúan con el sistema inmunológico del hígado y promueven y perpetúan la inflamación con la posterior evolución a EHNA.²⁴ La suma de estos mecanismos genera disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, que causan la muerte de los hepatocitos, la posterior activación de las células estrelladas y el depósito de colágeno, con la aparición de fibrosis y, posteriormente, cirrosis hepática. El estímulo inflamatorio mantenido eventualmente puede causar cáncer hepatocelular, incluso sin la presencia de cirrosis.²⁵

Además, los portadores de mutaciones de los genes *PNPLA3* y *TM6SF2* tienen mayor contenido de grasa hepática y mayor riesgo de presentar EHNA. La EHGNA debido a estas variantes no se asocia sistemáticamente con RI.¹

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con HGNA suelen estar asintomáticos. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se puede manifestar con astenia, debilidad y, ocasionalmente, los pacientes pueden referir molestias o dolor en el hipocondrio derecho.

La exploración física puede ser normal o bien detectar hepatomegalia blanda e indolora, en tanto que en los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis puede haber signos de hipertensión portal.

EVALUACIÓN INICIAL ANTE LA SOSPECHA DE EHGNA

Las normas para el tratamiento de la EHGNA de la EASL, la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) y la *European Association for the Study of Obesity* (EASO)¹ proponen la evaluación inicial de los pacientes en quienes se sospecha EHGNA con los siguientes parámetros:

Interrogatorio

- Ingesta de alcohol < 20 g/día en mujeres y < 30 g/día en hombres.
- Antecedente personal y familiar de diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares.
- Infección por hepatitis B o hepatitis C.
- Tratamiento con fármacos asociados con esteatosis (mipomersen, lomitapide, amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticosteroides) (Tabla 1).

Examen físico

- Índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura, cambios en el peso corporal.

Estudios complementarios

- Enzimas hepáticas: aspartato aminotransferasa

Tabla 1. Causas secundarias de esteatosis hepática.

Esteatosis macrovesicular
SteatoTest
SteatoTest 2
Hepatic Steatosis Index (HSI)
NAFLD Liver Fat Score
Lipid Accumulation Product (LAP)
Fatty Liver Index (FLI)
Índices de fibrosis hepática
ELF score
NAFLD fibrosis score (NFS)
FIB-4 index
Imágenes
Ecografía hepática
Tomografía computarizada
Resonancia magnética
Resonancia magnética con espectroscopia
Métodos elastográficos
Elastografía hepática (Fibroscan®)
Parámetro de atenuación controlada (CAP)
Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI)
Elastografía por resonancia magnética

Adaptada de la guía de la American Association for the Study of Liver Diseases.³

(AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma glutamil transpeptidasa (GGT).

- Glucemia en ayunas, hemoglobina glucosilada (HbA1c), insulinemia en ayunas, índice HOMA (*homeostatic model assessment*).
- Hemograma.
- Colesterol total, HDLc, triglicéridos, ácido úrico.
- Ecografía hepática.

Para el diagnóstico de la EHGNA contamos con métodos invasivos, cuyo representante es la biopsia hepática, y con métodos no invasivos, que incluyen estudios de laboratorio, índices de esteatosis, índices de fibrosis hepática, imágenes y métodos elastográficos (Tabla 4).

Métodos invasivos

Biopsia hepática

Es el método diagnóstico por excelencia, permite diferenciar la esteatosis simple de la EHNA, así como también descartar otras enfermedades hepáticas. Además, posibilita la clasificación de la enfermedad de acuerdo con el grado de actividad (grado de inflamación y daño celular) y la intensidad de la fibrosis, lo que permitirá establecer el pronóstico.

La EHGNA comprende solo la esteatosis, la esteatosis con inflamación lobular o portal sin balonización y la esteatosis con balonización, pero sin inflamación. El diagnóstico de la EHNA requiere la presencia conjunta de esteatosis, balonización e inflamación lobular.¹

Kleiner y col. establecieron un sistema de puntuación de actividad denominado *NAFLD Activity Score* (NAS), que incluye a la esteatosis (0 a 3 puntos), la inflamación lobular (0 a 3) y la balonización hepatocelular (0 a 2), de manera que un índice ≥ 5 permite el diagnóstico con certeza de EHNA, mientras que un índice ≤ 3 , lo excluye.²⁶

Debido a que la fibrosis es la lesión que más condiciona el pronóstico, también se ha establecido una gradación en cuatro estadios de acuerdo con la gravedad de la enfermedad. El estadio 1 corresponde

a la fibrosis perisinusoidal o pericelular leve en zona 3; el estadio 2, a la fibrosis perisinusoidal o pericelular en zona 3 con fibrosis periportal focal o extensa; el estadio 3, a la fibrosis perisinusoidal o pericelular en zona 3 y portal con puentes fibrosos y, el estadio 4, a cirrosis.

Las normas para el tratamiento de la EHGNA de la EASL proponen utilizar el algoritmo histológico *Fatty Liver Inhibition of Progression* (FLIP) basado en el score SAF (esteatosis, actividad, fibrosis) para disminuir las variaciones interobservador entre los patólogos; es una alternativa con buena reproducibilidad que proporciona una descripción más precisa y completa.^{1,27}

Sin embargo, la biopsia hepática es un método costoso de diagnóstico que requiere experiencia para la interpretación y, por tratarse de un procedimiento invasivo, puede originar complicaciones, como dolor, sangrado intraperitoneal, hematoma subcapsular, infección y lesión accidental de otros órganos.⁷

La guía de diagnóstico y tratamiento de la EHGNA de la AASLD³ recomienda efectuar biopsia hepática en los individuos que se beneficiarán con poder realizar diagnóstico histológico, obtener una guía terapéutica e información sobre el pronóstico en las siguientes situaciones: en los pacientes con EHGNA con alto riesgo de presentar EHNA o fibrosis avanzada o cuando se sospecha EHGNA y no puede descartarse EHNA y la presencia o gravedad de otras enfermedades crónicas hepáticas coexistentes sin la biopsia.

Métodos no invasivos para el diagnóstico de EHGNA

Laboratorio. No existe una determinación específica de laboratorio para el diagnóstico de la esteatosis hepática.

La ALT puede estar levemente elevada, pero hasta 2 o 3 veces por encima del valor del límite superior del método. En un estudio efectuado en la División de Endocrinología del Hospital Durand, el 70% de los pacientes portadores de esteatosis hepática ecográfica tenía un valor normal de ALT.²⁷

Además, las transaminasas no son marcadores confiables de EHNA, puesto que pueden ser normales

aun en casos de fibrosis avanzada.²⁸

En ocasiones, puede observarse elevación de las enzimas y proteínas, como GGT, macroglobulina 2, haptoglobina, apolipoproteína A y TIMP1 (*tissue inhibitor of metalloproteinase 1*), pero ninguno es marcador específico de EHGNA.

Índices de esteatosis. Se han creado numerosos índices para intentar diagnosticar la esteatosis hepática. Todos han sido validados externamente en la población general o en pacientes con obesidad grado 3. Predicen la morbimortalidad metabólica, hepática y cardiovascular y la presencia de esteatosis, pero no su gravedad.¹

El SteatoTest comprende las seis variables del *FibroTest-ActiTest* (macroglobulina 2, haptoglobina, apolipoproteína A, GGT, bilirrubina total y AST) más el IMC, el colesterol total, los triglicéridos y la glucemia, ajustados por sexo y edad. Un valor de 0.3 tiene una sensibilidad $\geq 85\%$ para diagnosticar hígado graso y un resultado de 0.7 tiene una especificidad de 80%.²⁷ Este test ha sido validado con biopsia hepática en 494 pacientes con obesidad grave.²⁹

El *SteatoTest 2* es similar al anterior, pero excluye el IMC y la bilirrubina, dos componentes que aumentan la variabilidad del test. El IMC es una fuente significativa de variabilidad debido al método de medición del peso y la talla, mientras que la bilirrubina puede inducir falsos positivos ante la presencia de síndrome de Gilbert o hemólisis. El *SteatoTest 2* es más simple, no mostró inferioridad con respecto al *SteatoTest* original para el diagnóstico de esteatosis y ha sido validado con biopsia hepática.³⁰

El HSI se basa en tres variables: el cociente AST/ALT, el IMC y la DBT. Un valor < 30 tiene una sensibilidad del 93% para el diagnóstico de la esteatosis y un valor > 36 descarta la esteatosis con una especificidad del 92%. Ha sido validado con ecografía y requiere su prueba en la población a valorar.³¹

Fórmula del HSI = $8 \times (\text{cociente ALT/AST}) + \text{IMC}$ (+2, si DBT; +2, si mujer)

El *NAFLD Liver Fat Score* utiliza cinco variables: SM, DBT2, insulinemia en ayunas, AST y el

cociente AST/ALT. Un valor de -0.640 predice el aumento del contenido de grasa hepática con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 71%.³² Ha sido validado con espectroscopia de RM.

Fórmula del NAFLD-LFS = $-2.89 + 1.18 \times \text{SM (si: 1, No: 0)} + 0.45 \times \text{DBT2 (si: 2, no: 0)} + 0.15 \times \text{insulina en mU/l} + 0.04 \times \text{AST in U/l} - 0.94 \times \text{AST/ALT}$

El LAP incluye tres variables: la circunferencia de la cintura, los triglicéridos y el sexo.³³

Fórmula de LAP para hombres = $(\text{circunferencia de la cintura} - 65) \times \text{triglicéridos}$

Fórmula de LAP para mujeres = $(\text{circunferencia de la cintura} - 58) \times \text{triglicéridos}$

Los valores < 4 de LAP en hombres y < 4.4 en mujeres indican la ausencia de EHGNA, mientras que los valores ≥ 4 de LAP en hombres y > 4.4 en mujeres indicarían su presencia.

Es un índice de riesgo cardiometabólico y puede utilizarse en la atención primaria para identificar los individuos que requieran efectuar ecografía hepática.

El FLI es el índice más utilizado e incluye el IMC, la circunferencia de la cintura, los triglicéridos y el GGT. Un valor < 30 descarta la esteatosis con una sensibilidad del 87% y un valor predictivo negativo de 0.2, mientras que un score > 60 se considera indicativo de presencia de esteatosis con una especificidad del 86% y un valor predictivo positivo de 4.329. Estos scores fueron validados con ecografía hepática y RM nuclear con espectroscopia.³⁴

Fórmula de FLI = $(e^{0.953 \times \log_e(\text{triglicéridos})} + 0.139 \times \text{IMC} + 0.718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{circunferencia de la cintura} - 15.745) / (1 + e^{0.953 \times \log_e(\text{triglicéridos})} + 0.139 \times \text{IMC} + 0.718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{circunferencia de la cintura} - 15.745) \times 100$

Los scores de esteatosis mejor validados son el FLI, el *SteatoTest* y el *NAFLD Liver Fat Score*.

Métodos no invasivos para el diagnóstico de EHNA

Laboratorio. Se han evaluado numerosos marcadores séricos para predecir la existencia de EHNA, como

marcadores inflamatorios, que incluyen la proteína C-reactiva, la interleuquina 6, el ácido hialurónico, el factor de necrosis tumoral alfa, o marcadores de estrés oxidativo, como el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) oxidado, entre otros. Sin embargo, estos han sido evaluados en series cortas o estudios piloto, con resultados contradictorios, por lo que no son recomendables en la práctica clínica.

Es bien conocido que la apoptosis desempeña un papel fundamental en la patogenia de la EHNA. Entre los diferentes marcadores de apoptosis se han investigado los niveles circulantes de citoqueratina 18 (CK 18) como nuevo biomarcador de esteatohepatitis en pacientes con EHGNA. La CK 18 es un producto de degradación resultante de la apoptosis de los hepatocitos mediada por caspasa.³ Los niveles plasmáticos de la CK 18 son significativamente mayores en pacientes con EHNA en comparación con aquellos con EHGNA.³⁵

En un metanálisis se ha observado que los niveles plasmáticos de CK 18 tienen una sensibilidad del 78%, una especificidad del 86% y un área bajo la curva ROC (ABROC) de 0.82 para identificar EHNA en pacientes con EHGNA.³⁶ Sin embargo, otros autores consideran que tiene baja sensibilidad y no tiene buena correlación con la balonización, que es el sello histológico de la EHNA.³⁷

ÍNDICES DE FIBROSIS HEPÁTICA

Los test más validados son el *ELF score*, el NFS y el FIB-4.

ELF score

El *ELF score* se evaluó en 192 pacientes y utilizó la edad y la determinación de los niveles de tres proteínas del recambio de la matriz celular: ácido hialurónico, TIMP-1 y P3NP. El ABROC para fibrosis avanzada fue de 0.90, de 0.82 para fibrosis moderada y para los pacientes sin fibrosis, de 0.76.³⁸ La limitación de este índice es el número pequeño de individuos evaluados y que la determinación de sus componentes no está disponible en la mayoría de los centros de salud.

Fórmula del *ELF score*: $2.278 + 0.851 \ln(\text{CAH} [\text{ácido hialurónico}]) + 0.751 \ln(\text{CPIINP} [\text{péptido}]$

aminoterminal procolágeno tipo II)) + 0.394 ln (CTIMP1 [inhibidor de las metaloproteinasas TIMP1])

NFS

El NFS es el sistema de puntuación más estudiado,³⁹ útil para identificar pacientes con enfermedad hepática grave que podrían beneficiarse con una biopsia hepática. El índice incluye seis variables fáciles de obtener: edad, IMC, glucemia, recuento de plaquetas, albúmina y la relación AST/ALT.

Fórmula de NFS: $[-1.675 + 0.037 \times \text{edad (años)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m)} + 1.13 \times \text{índice de filtrado glomerular/diabetes (si = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{cociente AST/ALT} - 0.013 \times \text{plaquetas (} \times 109/l) - 0.66 \times \text{albúmina (g/dl)}$

En un metanálisis de 13 estudios que incluyeron 3064 pacientes, el NFS presentó un ABROC de 0.85 en la predicción de la fibrosis avanzada (fibrosis en puentes o cirrosis), de modo que una puntuación inferior a -1.455 tuvo una sensibilidad del 90% y una especificidad del 60% para excluir fibrosis avanzada, mientras que una puntuación superior a 0.676 tuvo una sensibilidad del 67% y una especificidad del 97% para identificar la presencia de fibrosis avanzada.³⁶

En otro estudio, el NFS discriminó bien a los pacientes con HGNA según el grado de fibrosis (leve, moderada o grave) en la predicción de complicaciones relacionadas con la enfermedad hepática, así como con la probabilidad de trasplante o fallecimiento.⁴⁰

FIB-4

Para realizar el cálculo del FIB-4 es necesario tener los valores de las transaminasas AST y ALT, el número de plaquetas por mililitro y la edad del paciente.

Fórmula de FIB-4: $[\text{edad (años)} \times \text{AST (U/I)} / (\text{plaquetas (} \times 109/l) \times (\text{ALT (U/I)} 1/2)]$

Inicialmente se propuso para el estudio del grado de fibrosis en los pacientes con hepatitis C.⁴¹ El FIB-4 diagnostica correctamente los pacientes con fibrosis grave y cirrosis con un valor de ABROC de 0.85 y 0.91, respectivamente, y los valores de corte

son 1.30 y 2.67. Estos valores son utilizados para diagnosticar o excluir fibrosis.⁴²

Sin embargo, por estar incluida en su fórmula la edad, el valor de corte puede ser alterado por esta. Por tal motivo, Ishiba y col. recientemente propusieron valores de corte que mejoran su capacidad diagnóstica de acuerdo con la edad: 1.05 y 1.21 en menores de 49 años; 1.24 y 1.96 entre 50 a 59 años; 1.88 y 3.24 entre 60 a 69 años y 1.95 y 4.56 en mayores de 70 años.⁴³

Imágenes

Ecografía hepática

La ecografía hepática es el estudio por imágenes utilizado con más frecuencia para identificar hígado graso debido a su gran disponibilidad, seguridad, no invasividad, bajo costo y exactitud en el diagnóstico. El procedimiento diagnóstico compara la ecogenicidad del riñón derecho con el parénquima hepático. El hígado sin esteatosis muestra una ecoestructura homogénea similar a la corteza renal y al parénquima esplénico; en cambio, el hígado graso tiene una ecogenicidad mayor (más brillante) que la corteza renal y el bazo debido a la acumulación intracelular de vacuolas grasas. En la EHGNA también puede observarse hepatomegalia y alteraciones en las estructuras vasculares. Los grados de esteatosis ecográfica se definen cualitativamente con una escala de cuatro puntos: grado 0, sin esteatosis; grado 1, leve; grado 2, moderada y grado 3, grave.⁴⁴

La ecografía es útil para diagnosticar esteatosis de grados 2 y 3, pero es menos efectiva para el grado 1. Además, no permite distinguir entre fibrosis y esteatosis hepática.

La sensibilidad para detectar esteatosis es del 93% cuando el hígado tiene más de 33% de grasa y diferentes estudios mostraron una especificidad entre 84% a 95%.

El índice sonográfico hepatorenal es conocido como el cociente entre el nivel de brillo medio del riñón derecho y el hígado y ha sido sugerido como medida de esteatosis. Un estudio mostró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 91%

con un valor de corte de 1.49 con esteatosis > 5%.⁴⁵ A pesar de todos los beneficios de la ecografía hepática, tiene sus limitaciones, como el campo pequeño de observación, la sensibilidad limitada en pacientes obesos, la imposibilidad de distinguir el grado de fibrosis, cirrosis o EHNA, la dependencia del operador y del equipo y la baja sensibilidad cuando la presencia de esteatosis es menor de 20% a 30%.

TC

Permite diagnosticar cuantitativamente esteatosis hepática sin emplear medio de contraste. La evaluación de la esteatosis hepática por TC depende de los valores atenuados, denominados unidades Hounsfield (Hus), del parénquima hepático. El grado de disminución de la atenuación es el mejor determinante del grado de contenido de grasa hepática. Cuando el contenido de grasa es > 30%, la TC tiene una sensibilidad del 82% y una especificidad del 100% para diagnosticar esteatosis hepática.⁴⁶ Aunque la TC es un método rápido, que no depende del operador, se debe tener en cuenta la radiación a la que se expone a los pacientes y que solo es bastante exacta para diagnosticar esteatosis grado 2-3.

Además, puede afectarse la atenuación del parénquima hepático por otros factores, como el exceso de hierro y glucógeno, el consumo de fármacos, como la amiodarona y el metotrexato, o hepatitis tóxica aguda y cirrosis.

RM

La RM es el método de diagnóstico por imágenes más sensible para la detección del incremento de la grasa intrahepática. Se ha encontrado buena correlación entre la RM y la histología en pacientes con EHGNA; puede detectar esteatosis con solo 3% de contenido graso.⁴⁷ El grado de infiltración graso puede calcularse con técnicas de cambio químico (CSI) o espectroscopia (MRS). La RM con CSI y con MRS tiene mayor precisión diagnóstica que el ultrasonido y la TC y alcanza una exactitud cercana al 100%.⁴⁸

Las desventajas que presenta son el elevado costo y la baja disponibilidad de espectroscopia. Se utiliza principalmente en estudios de investigación.

Métodos elastográficos

Los métodos de diagnóstico por imágenes como la ecografía, la TC y la RM pueden evaluar esteatosis hepática, pero ninguno de ellos puede analizar fibrosis y EHNA. En cambio, los métodos elastográficos permiten cuantificar la rigidez de los tejidos, cuyo componente principal en el hígado es la fibrosis.

Elastografía hepática (Fibroscan®)

La elastografía transitoria (Fibroscan®) es realizada con pulso ultrasonográfico. Consta de una sonda emisora-receptora que emite dos tipos de ondas: una onda pulsátil vibratoria, que penetra en el tejido hepático, y una onda de ultrasonidos, que capta la velocidad a la que se propaga la primera onda y se expresa en kilopascas (kPa). Puede detectar cirrosis con alta exactitud, pero la precisión disminuye en los estadios con menor fibrosis.⁴⁹

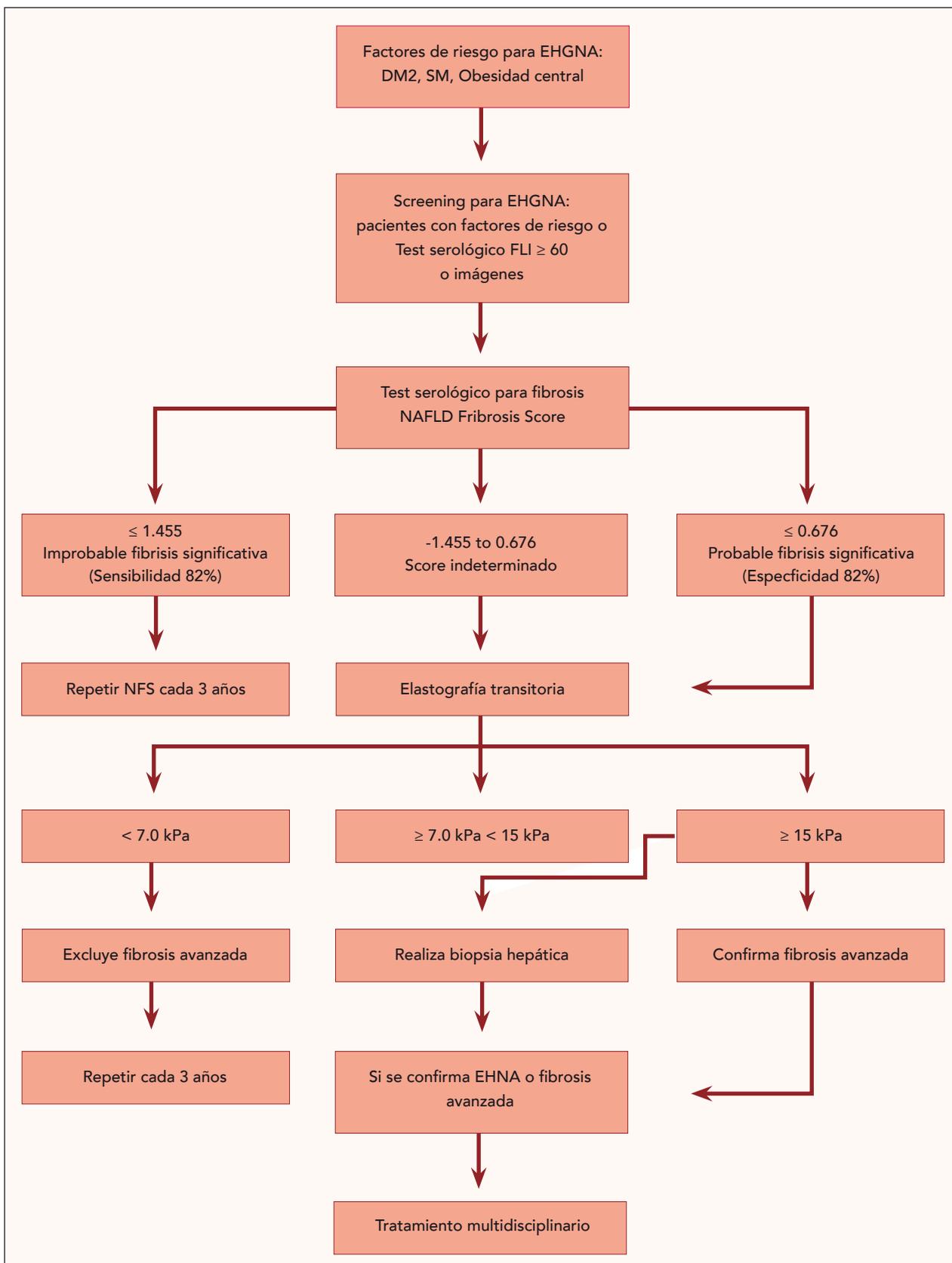
El rendimiento es bueno para diagnosticar fibrosis avanzada (ABROC de 0.91 a 0.93) y óptimo para diagnosticar cirrosis (ABROC de 0.95 a 0.99).⁴¹ Los valores de corte aceptados, según los resultados de varios estudios, en pacientes con HGNA son 7.0 kPa para fibrosis grave, 8.7 kPa para fibrosis avanzada y 10.3 kPa para cirrosis.^{50,51} En un estudio más reciente se determinó que el mejor punto de corte para definir la presencia de fibrosis es 9.2 kPa, con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 78%, con un valor ABROC de 0.87.⁵²

Los inconvenientes que presenta son un rendimiento inferior para fibrosis moderada y uso limitado en pacientes con IMC > 30.

Parámetro de atenuación controlada (CAP)

Es una nueva aplicación de la elastografía hepática, disponible en los aparatos de última generación, que permite estimar de forma inmediata y no invasiva la esteatosis; la medición es contemporánea a la de la rigidez hepática y, por tanto, sufre de las mismas limitaciones. El CAP mide al grado de atenuación (expresado en dB/m y variable entre 100 y 400 dB/m) de la onda de ultrasonidos transmitida a través del hígado a la frecuencia central del transductor habitual (M probe, 3.5 MHz), que es proporcional a la cantidad de grasa hepática.⁵³ Los datos publicados

Figura 1. Evaluación propuesta para individuos con factores de riesgo de enfermedad de hígado graso no alcohólico. Adaptada de Maurice y col.58



EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica; DBT2: diabetes mellitus tipo 2; SM: síndrome metabólico; FLI: Fatty Liver Index; CAP: controlled attenuation parameter; NFS: NAFLD Fibrosis Score; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica.

hasta la fecha indican que el CAP es capaz de diagnosticar esteatosis incluso en estadios leves (> 11%) y puede discriminar entre esteatosis leve y grave, ya que tiene una correlación muy buena con el grado de la enfermedad ($r = 0.81$).

Un metanálisis reciente propone los siguientes valores de corte de acuerdo con el grado de esteatosis: 248, 268 y 280 dB/m para > S0 (< 5% de hepatocitos afectados), > S1 (5% a 33%) y > S2 (34% a 66%), respectivamente.⁵⁴

Las limitaciones de la elastografía transitoria con CAP son la obesidad, la ascitis, la hepatitis aguda, la colestasis extrahepática, la insuficiencia cardíaca congestiva y los espacios intercostales estrechos.⁵⁵

ARFI

Este método de sonoelastografía se implementa en un equipo ecográfico tradicional y permite posicionar la zona de interés bajo control visual. Su aplicabilidad en pacientes obesos es superior a la elastografía hepática; en los estudios disponibles hasta hoy su fiabilidad para diagnosticar fibrosis avanzada o cirrosis en pacientes con EHGNA parece similar al de la elastografía hepática (ABROC de 0.90).⁵⁶

Elastografía por RM

La elastografía por RM es superior a la elastografía transitoria para evaluar fibrosis y tiene la ventaja de que sus resultados no se ven afectados por la obesidad, aunque tiene muy alto costo y baja disponibilidad.⁵²

Es un nuevo método capaz de estudiar las propiedades elásticas en una región de interés del parénquima hepático. Por medio de una secuencia específica, esta técnica permite medir la propagación de las ondas mecánicas que se visualizan en forma de un elastograma cuantitativo (expresado en kPa).

La fiabilidad de esta técnica para diagnosticar fibrosis hepática avanzada es superior al 85% y próxima al 100% para descartar la existencia de fibrosis. En un estudio realizado en 58 pacientes con EHGNA, la rigidez hepática fue significativamente

diferente en pacientes con HGNA, EHNA sin fibrosis y EHNA con fibrosis, y la técnica tuvo capacidad óptima para discriminar entre HGNA y EHNA con fibrosis (ABROC de 0.93).⁵⁷

Recientemente, los autores ingleses propusieron efectuar un algoritmo de screening para EHGNA y detección de la presencia de fibrosis en individuos portadores de DBT2, obesidad central o SM58 (Figura 1).

CONCLUSIONES

La EHGNA se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica con una prevalencia global de 25% y, en América del Sur, del 30%. Debido a que su prevalencia es mayor en individuos con SM, obesidad o DBT2 es conveniente efectuar *screening* en estas poblaciones.

La ecografía hepática es el estudio por imágenes utilizado con más frecuencia para identificar hígado graso debido a su gran disponibilidad, seguridad, no invasividad, bajo costo y exactitud en el diagnóstico. Sus principales limitaciones son la baja sensibilidad cuando la presencia de esteatosis es menor de 20% a 30% y la imposibilidad de diferenciar esteatosis de fibrosis.

El *NAFLD Fibrosis Score* y el FIB-4 son los índices clínicamente más útiles para identificar pacientes con alta probabilidad de presentar puentes fibrosos o cirrosis.

El diagnóstico precoz de la EHGNA es importante para poder implementar medidas que conduzcan a disminuir la progresión y las comorbilidades de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 64:1388-1402, 2016.
2. Rinella ME. Non alcoholic fatty liver disease. A systematic review. *JAMA* 313:2263-2273, 2015.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton

- M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 67(1):328-357, 2018.
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* 64:73-84, 2016.
 5. Sarmiento Quintero F, Botero V, D'Agostino D, Delgado Carbajal L, Dewaele Olivera MR, Guzmán C, et al. Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA): revisión y puesta al día. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam* 46(3):246-264, 2016.
 6. Portillo-Sánchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *Clin Endocrinol Metab* 100(6):2231-2238, 2015.
 7. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 140(1):124-131, 2011.
 8. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 62(1 Suppl):S47-S64, 2015.
 9. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 29:113-119, 2009.
 10. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, et al. Non alcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 31(5):936-944, May 2016.
 11. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis* 47(3):181-190, 2015.
 12. Golabi P, Otgonsuren M, de Avila L, Sayiner M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine (Baltimore)* 97(13):e0214, 2018.
 13. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver vs non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40, 2015.
 14. Sinn DH, Kang D, Chang Y, Ryu S, Gu S, Kim H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut* 66:323-329, 2017.
 15. Lonardo A, Sookoian S, Pirola C, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Metabolism* 65(8):1136-1150, 2016.
 16. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol* 49:600-607, 2008.
 17. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Non alcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 148:547-555, 2015.
 18. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Non-alcoholic fatty liver disease: assessment and management. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng49>.
 19. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut* 67:6-19, 2018.
 20. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Clinical*

practice guideline. *Gastroenterol Hepatol* 41(5):328-349, May 2018.

21. Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr* 68:416-423, 2014.

22. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L, et al. Pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 17(12):E2082, 2016.

23. Reccia I, Kumar J, Akladios C, Virdis F, Pai M, Habib N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a sign of systemic disease. *Metabolism* 72:94-108, 2017.

24. Koukias N, Buzzetti E, Tsochatzis EA. Intestinal hormones, gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinologica* 42(2):184-194, 2017.

25. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10(11):656-665, 2013.

26. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA. NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 53:810-820, 2011.

27. Perés Wingeyer S, de Larrañaga G, Belli S, Graffigna M, Fainboim H. The range of normal values of liver enzymes in the era of metabolic syndrome: the need for a redefinition. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20:589-591, 2008.

28. Mofrad P, Contos M, Haque M, Sargeant C, Fisher R, Luketic V. Clinical and histologic spectrum of non-alcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 37:1286-1292, 2003.

29. Poynard T, Lassailly G, Diaz E, Clement K, Caiazzo R, Tordjman J, et al. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta analysis of individual patient data. *PLoS One* 7:e30325, 2012.

30. Poynard T, Peta V, Munteanu M, Charlotte F, Ngo Y, Ngo A, et al. FLIP consortium, the FibroFrance-CPAM group, the FibroFrance-Obese group, and the Selonsertib group. The diagnostic performance of a simplified blood test (SteatoTest-2) for the prediction of liver steatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* Dec 3 2018.

31. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 42:503-508, 2010.

32. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 137:865-872, 2009.

33. Bedogni G, Kahn H, Bellentani S, Tiribelli C. A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC Gastroenterol* 10:98, 2010.

34. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 6:33, 2006.

35. Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE. *In vivo* assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 44:27-33, 2006.

36. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 43:617-649, 2011.

37. Cusi K, Chang Z, Harrison S, Lomonaco R, Bril F, Orsak B, et al. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 60:167-174, 2014.

38. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Non invasive markers of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 47:455-

460, 2008.

39. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 45:846-854, 2007.
40. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 145:782-789, 2013.
41. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and FibroTest. *Hepatology* 46:32-36, 2007.
42. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, Nash Clinical Research Network. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7(10):1104-1112, 2009.
43. Ishiba H, Sumida Y, Tanaka S, Yoneda M, Hyogo H, Ono M, et al. Japan Study Group of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). The novel cut off points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD: a multi-center study. *J Gastroenterol* 53(11):1216-1224, 2018.
44. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 123:745-750, 2002.
45. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *Am J Roentgenol* 192:909-914, 2009.
46. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 239:105-112, 2006.
47. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 39:619-625, 2005.
48. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*: 729-749, 2011.
49. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:1214-1220, 2007.
50. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, LeBail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 51:454-462, 2010.
51. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Serban A, Radu C, et al. Performance of unidimensional transient elastography in staging non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastrointest Liver Dis* 19:53-60, 2010.
52. Caballeria LI, Pera G, Arteaga I, Rodríguez LI, Alumà A, Expósito C, et al. Early detection of chronic liver disease with fibrosis among presumed healthy adults using transient elastography (TE). A population-based study. *Hepatology* 64 (Suppl 1):546A-547A, 2016.
53. Boursier J, Calès P. Controlled attenuation parameter (CAP): a new device for fast evaluation of liver fat? *Liver Int* 32:875-877, 2012.
54. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 66(5):1022-1030, 2017.
55. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World J Gastroenterol* 22(32):7236-7251, 2016.
56. Ebinuma H, Saito H, Komuta M, Ojio K, Wakabayashi K, Usui S, et al. Evaluation of liver

fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with Fibroscan®. *J Gastroenterol* 46:1238-1248, 2011.

57. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology* 259:749-756, 2011.

58. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med (Lond)* 18(3):245-250, 2018.

“Hay muchas cosas que te brindan salud como el bienestar emocional.

Eso se encuentra en el tiempo con la familia, en salir a correr y escuchar buen jazz.

Es una combinación.”

Artomey® duo

Rosuvastatin + Ezetimibe



Más eficaz que duplicar la dosis de estatina.¹



Reduce la aterosclerosis coronaria.²



Excelente perfil de seguridad y tolerancia.^{1,3,4}



Mejora la adherencia.⁵

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-Bays, H.E., et al. (2011). Safety and Efficacy of Ezetimibe added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patient with Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am. J. Cardiol; 108, 523-530. 2-Masuda J., et al. (2015). Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. Int Heart J.;56(3);278-85. 3-Cannon, C.P.; et al. (2015) Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. NEJM Vol. 372(25);2387-2397. 4-Ballantyne CM.; et al. (2014). GRAVITY Study Investigators: Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. Atherosclerosis Vol. 232(1);86-93. 5- Thom, Simon; et al (2013): Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. JAMA 310(9);918-29.

PRESENTACIONES:

- Artomey® Duo 30 comprimidos recubiertos de rosuvastatin 5 mg + 30 comprimidos de ezetimibe 10 mg.
- Artomey® Duo 30 comprimidos recubiertos de rosuvastatin 10 mg + 30 comprimidos de ezetimibe 10 mg.
- Artomey® Duo 30 comprimidos recubiertos de rosuvastatin 20 mg + 30 comprimidos de ezetimibe 10 mg.

50%  pami

Reglamento de publicaciones

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

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

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

SECCIÓN I

a) Tipo de estudios

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

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

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

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

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

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

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

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

b) Duplicación de una publicación

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

c) Privacidad de los pacientes

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

d) Autoría

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