

RECOMENDACIONES. CAPÍTULO 3

## Capítulo 3: Manejo de los lípidos en la enfermedad renal crónica

### Chapter 3: Lipid management in chronic kidney disease

Natalia Nardelli<sup>1</sup>, Pablo Corral<sup>2</sup>, Sergio Giménez<sup>3</sup>, Augusto Lavalle Cobo<sup>4</sup>, Juan Patricio Nogueira<sup>5</sup>,  
Laura Schreier<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Especialista en Medicina Interna, Nutrición y Diabetes, Investigación Clínica, CENUDIAB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Prof. Titular Cátedra Farmacología, Universidad FASTA, Investigador Clínico, Instituto Investigaciones Clínicas, Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Mar del Plata, Argentina

<sup>3</sup> Médico Cardiólogo, OSEP Mendoza, Mendoza, Argentina

<sup>4</sup> Jefe del Servicio Cardiología, Sanatorio Otamendi, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup> Prof. Titular Metodología de la Investigación, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

<sup>6</sup> Prof. Titular Consulta, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Investigadora en Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Hospital de Clínicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autora responsable: Natalia Nardelli

E-mail: nnardelli88@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 20/3/24

Fecha de trabajo aceptado: 12/4/24

**Conflictos de interés:** El Dr. Pablo Corral es disertante de los laboratorios: Amgen, Silanes, Bagó, Gador, Servier, Novartis, PTC, Teva, AstraZeneca, Baliarda, Amryt, Boehringer Ingelheim, Pfizer. El Dr. Sergio Giménez es disertante de los laboratorios: AstraZeneca, Novo Nordisk, Teva, Elea, Raffo, Bagó, Baliarda, Boehringer Ingelheim. El Dr. Augusto Lavalle Cobo es disertante de los laboratorios: Raffo, Servier, Novartis, PTC, Gador, Elea, Novo Nordisk, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer. El Dr. Juan Patricio Nogueira es disertante de los laboratorios: Novo Nordisk, Raffo, Gador, PTC, Baliarda. Los demás autores declaran que no existe conflicto de interés.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (16-20)

#### Perfil lipídico en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus

La coexistencia de enfermedad renal crónica (ERC) y diabetes mellitus (DM) actúa en forma sinérgica agravando las consecuencias renales y cardiovasculares (CV). La evaluación temprana del perfil lipídico permitirá establecer estrategias de tratamiento para disminuir la morbimortalidad por causas CV ateroscleróticas. El patrón lipídico característico de la ERC asociada a DM consiste, principalmente, en hipertrigliceridemia y disminución de los valores de colesterol-HDL (c-HDL). El incremento del nivel de triglicéridos es resultado de los mecanismos fisiopatológicos que concurren en ambas patologías: sobreproducción hepática de VLDL, consecuencia de la insulinoresistencia y reducción de la lipólisis de los triglicéridos por disminución de la actividad de la enzima lipoproteína lipasa. La acumulación de los remanentes lipoproteicos constituye un significativo predictor de eventos CV<sup>1,2</sup>.

El cálculo del colesterol-no-HDL (colesterol-

total - colesterol-HDL) es de gran utilidad, no tiene costo extra, no requiere ayuno y refleja el nivel circulante de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (apoB), así como la medida de apoB expresa el número de partículas aterogénicas<sup>3,4</sup>. El colesterol-LDL (c-LDL) presenta niveles variables, aunque en etapas avanzadas de la ERC es frecuente su disminución, aun manteniendo una relación inversa con la mortalidad CV. Aunque el nivel de c-LDL no aumente, en el perfil de subclases predominan las partículas pequeñas y densas con mayor potencialidad oxidativa y aterogénica<sup>5</sup>. Dadas las anormalidades estructurales de lipoproteínas en la ERC, se recomienda medir c-LDL por método directo y no calcularlo. La lipoproteína(a) -factor mayoritariamente genético de riesgo CV-aumenta en pacientes con ERC, especialmente en estadios terminales, como consecuencia de la alteración en su catabolismo renal, de manera aún no dilucidada<sup>6</sup>. Su medida es mandatoria para complementar el perfil lipídico y evaluar el riesgo CV (Tabla 1).

Parámetros	Límite de decisión clínica
Colesterol total	--
Triglicéridos	Con ayuno: 150 mg/dL; sin ayuno: 175 mg/dL
Colesterol-HDL	Mujer: >50 mg/dL; hombre: >40 mg/dL
Colesterol-LDL	Según estratificación del riesgo de ECV <sup>b</sup> Bajo <116 mg/dL Moderado <100 mg/dL Alto <70 mg/dL Muy alto <55 mg/dL
Colesterol no-HDL (colesterol total-colesterol-HDL)	Según la estratificación del riesgo de ECV <sup>b</sup> Moderado <130 mg/dL Alto <100 mg/dL Muy alto <85 mg/dL
Colesterol-remanentes (colesterol total-[colesterol HDL+colesterol LDL])	Con ayuno <30 mg/dL; sin ayuno <35 mg/dL
Lipoproteína(a)	<125 nmol/L o <50 mg/dL
Apoproteína B <sup>a</sup>	Según la estratificación del riesgo de ECV <sup>b</sup> Metas secundarias: Moderado <100 mg/dL Alto <80 mg/dL Muy Alto <65 mg/dL

<sup>a</sup> Si hay disponibilidad, es recomendable para clasificaciones de riesgo de difícil definición y para estimar el predominio de LDL pequeñas y densas. <sup>b</sup> Estratificación del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Guías ECS/EAS 2019<sup>9</sup>.

**Tabla 1:** Evaluación del perfil lipídico.

### Metas lipídicas según estadio y riesgo CV

La ERC es una condición de relativa frecuencia (15% de la población mundial) que conlleva un riesgo CV elevado, equiparable a una situación de riesgo de prevención secundaria. Diferentes estudios demostraron el beneficio marcado en la disminución de los niveles de colesterol en este grupo de pacientes<sup>7</sup>. Sin embargo, el beneficio del tratamiento hipolipemiante no es similar en los diferentes estadios de la ERC, siendo el impacto en las etapas iniciales mucho mayor, llegando a los estadios finales con requerimiento de diálisis, con un beneficio controversial<sup>8</sup>. Las metas lipídicas, en función del c-LDL en estos pacientes, se dividen en tres grupos:

- Estadio 3 de la ERC (TFGe 30 a 59 ml/min\* 1,73 m<sup>2</sup>), según las Guías ESC/EAS de 2019 para el tratamiento de las dislipidemias, meta de c-LDL <70 mg/dL y una reducción de al menos el 50% desde el nivel basal.
- Estadio 4 y los pacientes con ERC no dependientes de diálisis en estadio 5 (TFGe <30 ml/min\* 1,73 m<sup>2</sup>), el objetivo del tratamiento debe ser c-LDL <55 mg/dL y una reducción de al menos el 50% desde el valor basal.
- En pacientes en hemodiálisis, la evidencia no es concluyente, y las diferentes guías y recomendaciones no sugieren una meta específica<sup>9</sup>.

En referencia al valor de triglicéridos, no existe una recomendación específica en cuanto a la meta a alcanzar, adoptando el valor similar a pacientes sin ERC<sup>10</sup>.

### Tratamiento hipolipemiante en ECV aterosclerótica

La ECV es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con ERC. El riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria (EAC) aumenta a medida que la función renal disminuye, siendo el riesgo aproximadamente el doble o el triple en los estadios G3 a G4<sup>11</sup>.

Los factores de riesgo no tradicionales, como cambios en las lipoproteínas y la inflamación, desempeñan un papel importante en la progresión de la EAC en pacientes con ERC<sup>12</sup>. Un metaanálisis mostró que las estatinas reducen en un 20% el riesgo de mortalidad y eventos CV graves en personas con ERC que no requieren diálisis. También resultan efectivas en pacientes sin enfermedad CV establecida, disminuyendo el riesgo de IAM en casi un 50%. El tratamiento con estatinas podría prevenir 30 eventos CV y 25 muertes por cada 1.000 pacientes con ERC en un lapso de 5 años<sup>13</sup>.

## Control lipídico en la prevención de la ERC

Se sabe que la dislipemia es un factor de riesgo independiente para la ERC. Es uno de los componentes más importantes de las anomalías metabólicas que puede contribuir a la progresión de la ERC a través de la combinación del efecto directo deletéreo de las partículas aterogénicas junto con el fenómeno de inflamación y estrés oxidativo<sup>14</sup>. La apoB es una apoproteína determinante de riesgo CV y es considerada una meta importante de la terapia hipolipemiente. En un reciente estudio con 146.533 personas se identificó la asociación positiva entre el nivel de apoB y ERC, tanto en el estudio transversal como en el de cohorte retrospectiva<sup>15</sup>. Se observó una correlación entre niveles séricos de apoB y disminución del FG.

En relación a los niveles de c-HDL, se ha encontrado una relación bimodal, esto significa que tanto niveles bajos como elevados se asocian a ERC. La disfunción de HDL, tanto en niveles bajos como elevados, explicaría la mayor tendencia a la inflamación y fibrosis a nivel glomerular lo que se asocia a menor tasa de FG<sup>16</sup>. Sumado al hallazgo en relación a la disfunción de HDL, debemos mencionar que las partículas remanentes se asocian a ERC. Un estudio transversal de 7.356 participantes mostró que niveles elevados de remanentes de colesterol se asociaron significativamente con un riesgo independiente para la ERC (OR: 1.344, IC 95%:1,097-1,648)<sup>17</sup>.

## Tratamiento farmacológico para alcanzar las metas establecidas

Para alcanzar las metas de c-LDL establecidas en pacientes con ERC existen distintas opciones. Los resultados del estudio SHARP y de análisis *post hoc* de subgrupos de pacientes con ERC (en los estudios aleatorizados con estatinas) permiten seleccionar como primera línea de tratamiento para lograr las metas propuestas a este grupo farmacológico, ya sea en monoterapia o combinadas con ezetimibe<sup>13,18</sup>. En pacientes con ERC en estadios 2 y 3 si no se logra el objetivo de c-LDL con la dosis máxima de estatina tolerada y ezetimibe o en pacientes con intolerancia a las estatinas, podría utilizarse un inhibidor de PCSK9 o incluso observándose resultados similares a los que presentan pacientes sin ERC en la reducción de los niveles de c-LDL<sup>19,20</sup>. Puede considerarse también el uso de ácido bempedoico, solo<sup>21</sup> o asociado a estatinas<sup>22</sup>, en pacientes con TFG  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup><sup>23</sup>.

En pacientes que reciben estatinas y presentan triglicéridos  $>150$  y  $<499$  mg/dL, también

puede considerarse el agregado de ácido eicosapentaenoico<sup>24</sup>.

En lo que respecta al tratamiento de la hipertrigliceridemia severa (considerada  $>500$  mg/dL en dos determinaciones), si bien no hay una meta específica en esta población se busca evitar los episodios de pancreatitis. El uso de fibratos demostró ser efectivo para reducir los valores plasmáticos de triglicéridos, remarcando que se debe tener precaución con el riesgo de aparición de efectos adversos en pacientes con daño renal avanzado. No se recomienda usar fibratos en pacientes con ERC E4-5<sup>25</sup>. Se debe evitar el uso de estatinas con gemfibrozil.

En pacientes con ERC (especialmente con TFGe  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) algunas estatinas pueden requerir ajuste de dosis (Tabla 1). La atorvastatina se puede administrar hasta 80 mg/día independientemente del estadio de ERC<sup>26,27,28</sup>. Un estudio aleatorizado<sup>29</sup>, que comparó atorvastatina 10 mg/día versus atorvastatina 80 mg/día, demostró mayor incidencia de eventos adversos y suspensión de tratamiento con dosis altas, pero esto fue similar en pacientes con y sin ERC, por lo que las precauciones no distan de las utilizadas en la población general. Se sugiere titulación progresiva y evaluar tolerancia. Agregar ezetimibe 10 mg/día a dosis moderadas de estatinas puede ser útil en quienes no toleren dosis altas, ya que este no requiere ajuste renal y presenta beneficios adicionales en cuanto a la reducción del riesgo CV<sup>30</sup>.

Un estudio de la vida real (n=947.900) evidenció que, en comparación con atorvastatina, rosuvastatina se asoció con mayor riesgo de hematuria, proteinuria y terapia de reemplazo renal, en pacientes con TFGe  $<30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, con beneficio CV similar en ambos grupos. En este estudio, el 44% recibió una dosis de rosuvastatina mayor a la recomendada según FG, es por esto que se recomienda que, en caso de utilizar rosuvastatina, se debe ajustar la dosis según la TFGe<sup>31</sup>. No se considera apropiado el uso de simvastatina por tener mayores interacciones con otros fármacos y por no alcanzar la potencia necesaria para el tratamiento de pacientes con alto/muy alto riesgo CV.

En pacientes sin enfermedad CV establecida, en terapia de reemplazo renal que no estén recibiendo estatinas, no hay evidencia que su inicio tenga beneficios a nivel CV, por lo que no se recomienda iniciarlas. Aquellos que ya las reciban y las toleren bien, se recomienda continuarlas<sup>32</sup>. En pacientes con enfermedad CV establecida, se

recomienda el tratamiento con estatinas, independientemente del estadio de la enfermedad renal, incluso en terapia de reemplazo renal<sup>33,34</sup>.

Una vez iniciada la terapia hipolipemiente, se sugiere realizar un control de laboratorio entre las 6 y 8 semanas, y luego cada 4 a 6 meses (Tabla 2).

Estadio/tratamiento	Atorvastatina	Rosuvastatina	Ezetimibe	Metas de c-LDL
E1-E2 TFGe >60 ml/min*1,73 m <sup>2</sup>	10-80 mg	5-40 mg	10 mg	<100 mg/dl (no HDL <130 mg/dl)
E3 TFGe 30-59 ml/min*1,73 m <sup>2</sup>	10-80 mg	5-20mg	10 mg	<70 mg/dl (no HDL <100 mg/dl)
E4-E5 <30 ml/min*1,73 m <sup>2</sup>	10-80 mg	5-10mg	10 mg	<55 mg/dl (no HDL <85 mg/dl)
Trasplante renal	10-20 mg	5 mg	Sin datos	?

E: estadio; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

**Tabla 2:** Ajuste de fármacos según estadio de la enfermedad renal.

## BIBLIOGRAFÍA

- Nguyen SV, Nakamura T, Uematsu M, et al. Remnant lipoproteinemia predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Cardiol*. 2017;69(3):529-535. doi:10.1016/j.jjcc.2016.04.011.
- Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease [published correction appears in *Nat Rev Nephrol*. 2019 Feb;15(2):121]. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(12):727-749. doi:10.1038/s41581-018-0072-9.
- Luo D, Luo Y, Zou Y, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol may predict the cardio-cerebrovascular risk in patients on maintenance hemodialysis. *Lipids Health Dis* 2021;20(1):159. doi:10.1186/s12944-021-01546-1.
- Lamprea-Montealegre JA, Staplin N, Herrington WG, et al. Apolipoprotein B, triglyceride-rich lipoproteins, and risk of cardiovascular events in persons with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(1):47-60. doi:10.2215/CJN.07320619.
- Barbagallo CM, Cefalù AB, Giammanco A, et al. Lipoprotein abnormalities in chronic kidney disease and renal transplantation. *Life (Basel)* 2021;11(4):315. doi:10.3390/life11040315.
- Hopewell JC, Haynes R, Baigent C. The role of lipoprotein (a) in chronic kidney disease. *J Lipid Res* 2018;59(4):577-585. doi:10.1194/jlr.R083626.
- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;382(9889):339-352. doi:10.1016/S0140-6736(13)60595-4.
- Colantonio LD, Baber U, Banach M, et al. Contrasting cholesterol management guidelines for adults with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(5):1173-1180. doi:10.1681/ASN.2014040400.
- Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in *Atherosclerosis*. 2020 Jan;292:160-162] [published correction appears in *Atherosclerosis*. 2020 Feb;294:80-82]. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
- Pontremoli R, Bellizzi V, Bianchi S, et al. Management of dyslipidaemia in patients with chronic kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol* 2020;33(3):417-430. doi:10.1007/s40620-020-00707-2.
- Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation* 2021;143(11):1157-1172. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686.
- Mori H, Torii S, Kutyna M, Sakamoto A, Finn AV, Virmani R. Coronary artery calcification and its progression: what does it really mean? *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11(1):127-142. doi:10.1016/j.jcmg.2017.10.012.
- Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD007784. doi: 10.1002/14651858.CD007784.pub2.
- Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291(7):844-850. doi:10.1001/jama.291.7.844.
- Xu Y, Liu B, Lin L, et al. The association of apolipoprotein B with chronic kidney disease in the Chinese population. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1083614. doi:10.3389/fendo.2023.1083614.
- Yun HR, Kim H, Park JT, et al. Obesity, metabolic abnormality, and progression of CKD. *Am J Kidney Dis* 2018;72(3):400-410. doi:10.1053/j.ajkd.2018.02.362.
- Wu T, Ye J, Shao C, et al. Varied relationship of lipid and lipoprotein profiles to liver fat content in phenotypes of metabolic associated fatty liver disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:691556. doi:10.3389/fendo.2021.691556.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9784):2181-2192. doi:10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
- Quiroga B, Ramos PM, Chiva VÁ. Efficacy and safety of the PCSK9 inhibitors in the treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease. *Nefrol* 2020;40:499-505. doi: 10.1016/j.nefro.2020.11.004.
- Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of inclisiran: an analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc* 2020;95(1):77-89. doi:10.1016/j.mayocp.2019.08.021.
- Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, Cho L, Grobbee DE, Kastelein JJ, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J* 2021;235:104-112.
- Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: The CLEAR Wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1780-1788.

23. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al.; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388(15):1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.
24. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, et al. Benefits of icosapent ethyl across the range of kidney function in patients with established cardiovascular disease or diabetes: REDUCE-IT RENAL. *Circulation* 2021;144(22):1750-1759. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055560.
25. Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(20):2061-2071. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.049.
26. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Lipid-lowering agents for concurrent cardiovascular and chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20(16):2007-2017. doi:10.1080/14656566.2019.1649394.
27. Rosenstein K, Tannock LR. Dyslipidemia in chronic kidney disease. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; February 10, 2022. PMID: 26247091.
28. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update [published correction appears in *Am J Kidney Dis*. 2013 Jun;61(6):1049]. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):850-886. doi:10.1053/j.ajkd.2012.07.005
29. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(15):1448-1454. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.072.
30. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9784):2181-2192. doi:10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
31. Shin JI, Fine DM, Sang Y, et al. Association of rosuvastatin use with risk of hematuria and proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2022;33(9):1767-1777. doi:10.1681/ASN.2022020135.
32. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85(6):1303-1309. doi:10.1038/ki.2014.31.
33. Lee M, Choi WJ, Lee Y, Lee K, et al. Association between statin therapy and mortality in patients on dialysis after atherosclerotic cardiovascular diseases. *Scientific reports* 2023;13(1):10940. doi: 10.1038/s41598-023-37819-1.
34. Lee M, Hong YA, Myong JP, Lee K, Park MW, Kim DW. Trends and outcome of statin therapy in dialysis patients with atherosclerotic cardiovascular diseases: a population-based cohort study. *PLoS one* 2023; 18(6):e0286670. doi: 10.1371/journal.pone.0286670.