

ÍNDICES ATEROGÉNICOS COMO PREDICTORES DEL SÍNDROME METABÓLICO. UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

ATHEROGENIC INDICES AS PREDICTORS OF METABOLIC SYNDROME. A BIBLIOGRAPHICAL REVIEW

Holger Gustavo García Gaibor ^{1*}

¹ Carrera Laboratorio Clínico, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-3795>. Correo: hgarcia8145@uta.edu.ec

Edison Arturo Galárraga Pérez²

² Carrera Laboratorio Clínico, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4853-1631>. Correo: ea.galarraga@uta.edu.ec

* Autor para correspondencia: hgarcia8145@uta.edu.ec

Resumen

El síndrome metabólico deriva a enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo II. Para su diagnóstico de laboratorio se han propuesto índices aterogénicos que permiten dar un perfil lipídico más detallado. El objetivo de la presente investigación es describir los principales índices aterogénicos que permiten hacer predicción del síndrome metabólico. Se realizó una búsqueda y revisión exhaustiva en las bases de datos Medline, Pubmed, SciELO, EMBASE, Lilacs, Cochrane Library y *Web of Science*. Se seleccionaron los 29 artículos de mayor relevancia y novedad. Los índices aterogénicos constituyen la expresión cuantitativa del nexo entre las expresiones clínicas y metabólicas de las fracciones lipídicas. Se han descrito hasta el momento diez índices y cualquiera de ellos es eficaz en el diagnóstico del riesgo de aterosclerosis; el más utilizado el de Castelli I. Determinados factores de riesgo influyen en su valor predictivo. Los índices aterogénicos permiten realizar predicción de diabetes y enfermedades cardiovasculares y sus posibles complicaciones una vez instaurada la enfermedad, además ayudan a reducir el uso de medios diagnósticos costosos e invasivos y orientan el manejo terapéutico. El índice aterogénico del plasma ha incrementado su uso, especialmente en el diagnóstico del síndrome metabólico y como guía para el tratamiento. Los índices aterogénicos son marcadores subrogados para predecir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes; su uso debe expandirse a reforzar y/o sustituir medios diagnósticos y a servir como indicadores de procedimientos terapéuticos. Se solicita insertar su uso y monitorización en la práctica clínica habitual.

Palabras clave: Síndrome metabólico; índice aterogénico; enfermedad cardiovascular; diabetes mellitus tipo II; aterosclerosis; colesterol.

Abstract

The metabolic syndrome leads to cardiovascular diseases and type II diabetes mellitus. For its laboratory diagnosis, atherogenic indices have been proposed that allow a more detailed lipid profile. To describe the main atherogenic indices that allow prediction of metabolic syndrome. A comprehensive search and review was conducted in Medline, Pubmed, SciELO, EMBASE, Lilacs, Cochrane Library and Web of Science databases. The 29 articles of greatest relevance and novelty were selected. Atherogenic indices constitute the quantitative expression of the link between clinical and metabolic expressions of lipid fractions. Ten indices have been described so far and any of them is effective in diagnosing the risk of atherosclerosis; the most used is that of Castelli I. Certain risk factors influence its predictive value. The atherogenic indices allow prediction of diabetes and cardiovascular diseases and their possible complications once the disease is established, they also help reduce the use of expensive and invasive diagnostic means and guide therapeutic management. The atherogenic index of plasma has increased its use, especially in the diagnosis of metabolic syndrome and as a guide for treatment. Atherogenic indices are surrogate markers for predicting the risk of cardiovascular disease and diabetes; Their use should be expanded to reinforce and/or replace diagnostic means and serve as indicators of therapeutic procedures. It is requested to insert its use and monitoring in routine clinical practice.

Keywords: Metabolic syndrome; atherogenic index; cardiovascular disease; diabetes mellitus, type II; atherosclerosis; cholesterol.

Fecha de recibido: 03/12/2022

Fecha de aceptado: 29/12/2022

Fecha de publicado: 30/12/2022

Introducción

El síndrome metabólico fue propuesto por primera vez por el Profesor Reaven en 1988 como el “Síndrome X”. Consiste en un conjunto de síntomas y signos que derivan en factores de riesgo a enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo II, hígado graso y cáncer, las cuales se interrelacionan y potencializan (Carvajal Carvajal, 2017; Rhee, 2022).

El diagnóstico del síndrome metabólico ha sido muy debatido llegando a conceptualizarse, a través del consenso armonizado de varias asociaciones científicas, como la expresión de dos o más factores de riesgo: dislipidemia aterogénica (triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dL o cHDL < 35 mg/dL en hombres o < 39 mg/dL en mujeres), obesidad abdominal (IMC ≥ 30 o índice cintura/cadera $> 0,9$ en hombres o $> 0,85$ en mujeres), hipertensión ($\geq 140/90$ mmHg), hiperglicemia (glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dL), resistencia insulínica, y estados protrombóticos y proinflamatorios. Otras alteraciones encontradas con facilidad en este síndrome son: inflamación crónica con proteína C reactiva aumentada, microalbuminuria,

hipercoagulabilidad, hiperuricemia, hígado graso no alcohólico e hiperandrogenismo. Estos componentes suelen aparecer de forma solapada y aditiva en los pacientes (Carvajal Carvajal, 2017; Pérez-Martín AR et al., 2022; Rhee, 2022).

La prevalencia del síndrome metabólico varía entre 10,6 a 33,9 % en hombres y 15,7 a 56,1 % en mujeres, valores que fluctúan entre regiones geográficas y criterio diagnóstico empleado (Carvajal Carvajal, 2017). La diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares, principales desenlaces del síndrome, constituyen las primeras causas de mortalidad no solo en países desarrollados, sino también en los medias y bajas rentas. El ascenso vertiginoso de sus factores de riesgo ha hecho que se muestren como un problema de salud a nivel mundial y una carga a los sistemas sanitarios. La Federación Internacional de Diabetes estima una prevalencia actual a nivel mundial de 318 millones personas, pudiendo aumentar a 482 millones para el año 2040 (Mahat et al., 2018; Pedro-Botet et al., 2020; Pérez-Martín AR et al., 2022; Rhee, 2022).

La dislipemia del síndrome metabólico ocurre de forma temprana, traduciéndose en un aumento en sangre del colesterol total (CT), el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL, del inglés *Low Density Lipoprotein*) pequeñas y densas y triglicéridos plasmáticos (TG), lo cual se acompaña por un descenso marcado del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL, del inglés *High Density Lipoprotein*) (Carvajal Carvajal, 2017; López González et al., 2015; Silveira Rossi JL et al., 2022).

La génesis del síndrome metabólico suele iniciarse por un incremento de la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, del inglés *Very Low Density Lipoprotein*) y defectos en su eliminación por disminución de la actividad enzimática de la lipoproteinlipasa (LPL); ello genera un incremento constante de lipoproteínas ricas en triglicéridos y por tanto de los triglicéridos plasmáticos (López González et al., 2015; Pedro-Botet et al., 2020). Aparejado a este fenómeno ocurre un descenso de cHDL por una disminución de la síntesis de la apolipoproteína A (Apo-A1) y su catabolismo exagerado por incremento de la acción enzimática de la lipasa pancreática; se produce así una interrupción del transporte reverso del colesterol total. El aumento de triglicéridos afecta el fenotipo de las cLDL, transformándolas en partículas pequeñas, densas y de fácil oxidación, que pueden ser fagocitadas por macrófagos formándose células espumosas que los desintegran y liberan altos niveles de colesterol (Heeren & Scheja, 2021; Kim et al., 2021; López González et al., 2015; Qin et al., 2020). Así mismo, dado su bajo diámetro son capaces de atravesar la pared endotelial, penetrar en la capa íntima y depositarse (Pedro-Botet et al., 2020).

A partir de todo este complejo mecanismo se forman placas de ateroma en la luz de los vasos sanguíneos, constituyendo el sustrato anatomopatológico del síndrome metabólico. El depósito de lipoproteínas suele perpetuarse en el tiempo e ir de forma escalonada, por el desbalance en la proporción de cHDL y cLDL; el cLDL y VLDL llevan el colesterol a las células musculares lisas y el cHDL es incapaz de promover la eliminación de dicho exceso. Las lipoproteínas VLDL, las partículas remanentes y cLDL contienen una sola molécula de la apolipoproteína B (Apo-B), por lo que su cuantificación es directamente proporcional al número de partículas aterogénicas en plasma (López González et al., 2015; Pedro-Botet et al., 2020).

La génesis del síndrome metabólico se basa en estados de inflamación de bajo grado, estrés oxidativo, disfunción hemodinámica e isquemia que se superponen y retroalimentan. La inflamación de bajo grado acontecida en el tejido adiposo se sostiene por la migración de monocitos y linfocitos T a nivel de la capa íntima de las arterias con aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias como interleucina 1 β , interleucina 6 y factor de necrosis tumoral α , lo cual genera mayor producción de especies reactivas de oxígeno, alteración postraduccional de proteínas, lípidos y ADN, estrés oxidativo y senescencia (Silveira Rossi JL et al., 2022).

La detección del síndrome metabólico permite hacer prevención oportuna de patologías que se derivan de la aterosclerosis como las cardiovasculares isquémicas, la diabetes mellitus tipo II y el cáncer (De la Torre-Cisneros et al., 2019; López González et al., 2015; Mahat et al., 2018; Pedro-Botet et al., 2020; Pérez-Martín AR et al., 2022; Rhee, 2022; Silveira Rossi JL et al., 2022). Sin embargo, su diagnóstico aún puede ser controversial debido a la laxitud en la semántica de la cual se deriva y del propio escepticismo que existe en la comunidad científica sobre su utilidad.

Para su diagnóstico de laboratorio se han propuesto varios índices o coeficientes, los cuales se basan en el metabolismo de los ácidos grasos y se denominan índices aterogénicos. Consisten en fórmulas matemáticas que relacionan el colesterol total y el colesterol asociado a lipoproteínas de alta y baja densidades entre sí y con los triglicéridos, permitiendo dar un perfil lipídico más detallado y que no se puede obtener con parámetros rutinarios estándar. Su empleo permite hacer una expresión cuantitativa del riesgo de un sujeto a padecer síndrome metabólico, lo cual sumado a una valoración clínica, permite hacer el diagnóstico temprano de complicaciones médicas de tipo aterotrombóticas (De la Torre-Cisneros et al., 2019; López González et al., 2015; Mahat et al., 2018; Rhee, 2022).

A pesar de su utilidad clínica, el síndrome metabólico es infradiagnosticado en los sistemas de salud. Un estudio conducido en el 2021 por Paramino y colaboradores determinó que el 100 % de los sujetos del estudio desconocía padecer la entidad, demostrando un diagnóstico deficiente sobre todo en atención primaria de salud (Paramio Rodríguez et al., 2022). Este estudio refleja la necesidad de hacer un diagnóstico oportuno del síndrome, sin embargo, no utilizó los índices aterogénicos para calcular el riesgo en los pacientes y se limitó a hacer el diagnóstico del riesgo cardiovascular por guías internacionales. Ello demuestra la resistencia en la comunidad científica a su uso.

El presente trabajo muestra como objetivo central describir los principales índices aterogénicos que permiten hacer predicción del síndrome metabólico. Su publicación permitirá a personal médico y no médico apropiarse de los conceptos básicos del tema y las herramientas para hacer el diagnóstico oportuno de las enfermedades que derivan del síndrome metabólico.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda y revisión exhaustiva en las bases de datos Medline, Pubmed, SciELO, EMBASE, Lilacs, Cochrane Library y *Web of Science*, en el período septiembre-diciembre de 2022. Para ello se emplearon los descriptores de salud: síndrome metabólico, índice aterogénico, enfermedad cardiovascular,

diabetes mellitus tipo II, factor de riesgo, predicción, aterosclerosis y colesterol, en los idiomas inglés y español. EndNote X9 se utilizó como el paquete informático de gestión de referencias, donde se obtuvo una base bibliográfica de 3115 artículos, entre revisiones, artículos originales, estudios observacionales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se incluyeron los artículos que proporcionaran relevancia, claridad, novedad y fortaleza científica para el objetivo planteado; se excluyeron los artículos publicados antes de enero de 2017. Se seleccionaron finalmente 29 artículos que fueron leídos de forma crítica, emitiendo valoraciones y cuadros resúmenes para su mejor entendimiento.

Resultados y discusión

Los índices aterogénicos constituyen la expresión cuantitativa del nexo entre las expresiones clínicas y metabólicas de las fracciones lipídicas en un sujeto dado. Hasta el momento se han descrito diez índices o cocientes, siendo el más representativo y utilizado el de Castelli I. En la Tabla 1 se resumen los mismos, las fórmulas a emplear y los valores para determinar el riesgo de padecer síndrome metabólico.

Tabla 1. Índices o Cocientes aterogénicos descritos en la bibliografía revisada.

Índice aterogénico	Nombre alternativo	Riesgo atribuible
Cociente CT / cHDL	Índice de Castelli I Ratio del riesgo cardíaco	Alto > 4,0 Bajo < 4,0
Cociente cLDL / cHDL	Índice de Castelli II	Alto > 3,0 Bajo < 3,0
Cociente cLDL / cHDL	Índice de Kannel	Alto > 3,0 % Bajo < 3,0 %
Log (TG / HDL)	Índice aterogénico del plasma	Alto > 0,24 Moderado: 0,1 – 0,24 Bajo < 0,1
Cociente TG / cHDL		Alto > 3,0 Bajo < 3,0
Cociente CT no-HDL / cHDL	Coefficiente aterogénico	Alto > 2,0 Bajo < 2,0
Cociente cLDL / Apo-B		Alto < 1,3 Bajo > 1,3
Cociente Apo-B / Apo-A		Alto > 0,8 Bajo < 0,8
Cociente cHDL / CT no-HDL	Índice de Rouffy	Alto > 3,0 Bajo < 3,0
Índice CT-HDL		Alto > 130 Bajo < 130

CT: Colesterol Total; TG: Triglicéridos; cLDL: colesterol LDL; cHDL: colesterol HDL; Apo-A: Apolipoproteína A; Apo-B: Apolipoproteína B.

El cálculo de los coeficientes es sencillo, siendo factible su uso por parte del laboratorista o del médico de asistencia sanitaria a través del perfil lipídico indicado a cada paciente en la analítica sanguínea. La obtención de los valores de colesterol y los triglicéridos se suele realizar por métodos enzimáticos automatizados; el cHDL se realiza por precipitación con dextrano-sulfato Cl2Mg. El valor de cLDL se calcula por la fórmula de Friedewald ($cLDL = CT - (cHDL + TG/5)$) siempre que los triglicéridos sean mayores de 400 mg / dL. VLDL se obtiene al fraccionar los triglicéridos por 5 (López González et al., 2015). El colesterol no-HDL se calcula fácilmente por la fórmula: $Colesterol\ No-HDL = [CT] - [cHDL]$; consiste en el colesterol análogo al nivel de apolipoproteína B por lo que posee una mejor correlación comparativa con la concentración de cLDL (Mahat et al., 2018).

Para obtener una traducción clínica en base a los datos cuantitativos derivados de los cocientes, se plantean puntos de corte que se han obtenido a través de estudios longitudinales y de cohorte, en torno a los valores del lípido que se ha utilizado en el cálculo. Su variación está dada por la edad, el sexo y asociación de otros factores de riesgo, por lo que existe en estos valores ligeras diferencias dependiendo al autor referenciado (López González et al., 2015). Niveles por encima de la media podrían considerarse como un reflejo indirecto de la carga de placas de ateroma del paciente.

El índice de Castelli I es el más utilizado, por su sencillez al cálculo y la estratificación del riesgo en dependencia del sexo. El punto de corte referenciado por casi todos los autores es de 4,0; sin embargo, otros autores dan valores más precisos. En mujeres el riesgo es bajo si el cálculo es inferior al 4,5 %, moderado entre 4,5 y 7,0 % y alto superior a este punto. En hombres es indicativo de riesgo aterotrombótico si supera el 9,0 % y bajo riesgo en valores inferiores a 5,0 %; el riesgo moderado incluye ambos extremos del intervalo (De la Torre-Cisneros et al., 2019; López González et al., 2015).

Los cocientes cLDL / ApoB y TG / cHDL son indicadores indirectos del tamaño de las partículas de cLDL. En el primer caso con resultados inferiores a 1,3, y en el segundo, superiores a 2,0 indican mayor riesgo de aterotrombosis por sugerir mayor número de partículas cLDL pequeñas y densas que pueden penetrar y depositarse en las paredes arteriales.

Índices aterogénicos en la predicción de enfermedad cardiovascular

Los individuos con síndrome metabólico poseen tres veces más riesgo de sufrir un accidente cardiovascular aterosclerótico y dos veces más riesgo de morir por esta causa que un sujeto sano (Paramio Rodríguez et al., 2022). La aterosclerosis es uno de los principales sustratos de la enfermedad cardiovascular, especialmente de las enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares isquémicas; más del 50 % de estas patologías se debe a ello (De la Torre-Cisneros et al., 2019; López González et al., 2015; Pedro-Botet et al., 2020).

La principal utilización de los índices aterogénicos es en la determinación del riesgo cardiovascular (López González et al., 2015). Los mismos permiten medir la formación de placas de ateroma en las arterias, por lo cual miden a su vez la predisposición de un sujeto a sufrir una enfermedad vascular *a posteriori*. A pesar de esta capacidad preventiva, su uso no es generalizado en la práctica clínica habitual.

El ascenso de lipoproteínas aterogénicas como colesterol total, triglicéridos y cLDL (ubicadas en el numerador de las ecuaciones matemáticas) y descenso de las lipoproteínas protectoras como es el cHDL (ubicadas en el denominador), hacen plausible encontrar mayores niveles de riesgo cardiovascular (De la Torre-Cisneros et al., 2019). De este análisis se deriva que cualquier índice aterogénico utilizado sea eficaz en el diagnóstico del riesgo de aterosclerosis.

El índice de Castelli I es el más empleado para determinar el riesgo cardiovascular, de lo cual se deriva que también sea conocido como el ratio de riesgo cardiaco (López González et al., 2015). Su origen deviene del director del Estudio Cardiovascular de Framingham, William Castelli, el cual observó que en sujetos con colesterol total bajo aún mantenían riesgo cardiovascular si presentaban bajo nivel de cHDL. Bajos niveles de cHDL se asocian con riesgo cardiovascular, independientemente de las concentraciones de cLDL y triglicéridos plasmáticos, pero si se asocia a otros trastornos lipídicos, el riesgo aumenta entre dos y tres veces (López González et al., 2015).

La Apo-B proporciona estimación precisa del perfil lipídico proaterogénico y la Guía europea para el control de las dislipidemias del 2019 recomienda su medición al igual que de las concentraciones de cLDL y colesterol no-HDL para evaluar el riesgo cardiovascular (Pedro-Botet et al., 2020). A pesar de ello solo uno de los estudios revisados como parte de esta revisión bibliográfica utilizó los índices aterogénicos cLDL / Apo-B y Apo-B / Apo-A.

Existen varios estudios clínicos y epidemiológicos que fundamentan la capacidad predictora de los índices aterogénicos en la enfermedad cardiovascular (López González et al., 2015). Un estudio conducido en Manabí, Ecuador por De la Torre y colaboradores, demostró que existe una correlación positiva entre los índices aterogénicos de Castelli I (CT / cHDL), Castelli II (cLDL / cHDL) y coeficiente aterogénico (CT no-HDL / cHDL) y el riesgo cardiovascular. Esta relación fue aún superior para el índice aterogénico del plasma [Log (TG / cHDL)] y los índices CT-HDL y TG / cHDL (De la Torre-Cisneros et al., 2019).

En la población pediátrica el síndrome metabólico también es un problema de salud; los índices de Castelli I (CT / cHDL) y Castelli II (cLDL / cHDL) son los que más se han estudiado para evaluar el riesgo cardiovascular en estas edades (Leister et al., 2022).

El papel predictor del índice aterogénico del plasma [Log (TG / cHDL)] en el diagnóstico preventivo de enfermedades cardiovasculares fue demostrado por el metaanálisis de Wu y colaboradores, que abarcó la revisión de diez estudios observacionales. Los resultados obtenidos fueron consistentes tanto en pacientes asintomáticos como sintomáticos, sin distinción del sexo, correlacionando su uso al de la escala de Framingham en el riesgo cardiovascular (RR = 2,10; Intervalo de confianza (IC) 95%: 1,51–2,93; $p < 0,001$, I₂ = 90%).(Wu et al., 2021)

Los desenlaces cardiovasculares del síndrome metabólico no solo se deben a trastornos lipídicos, existen también factores de riesgo que influyen en el valor predictivo de los índices aterogénico (López González et al., 2015; Pedro-Botet et al., 2020). Los más estudiados y referenciados son edad, sexo, índice de masa

corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, baja actividad física, presión arterial media, glucosa plasmática en ayunas, nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad y terapia medicamentosa hipertensiva (Kim et al., 2021). Otros también estudiados son la hiperuricemia, abdominal obesidad y la disminución de la función renal (Wu et al., 2021). La presencia de cualquiera de estos factores suele modificar y ascender el valor numérico del índice aterogénico, especialmente cuando se presentan de forma aditiva.

Un interesante estudio longitudinal realizado en una larga cohorte de pacientes no diabéticos ratificó la correlación entre los altos niveles de índice aterogénico del plasma con la incidencia de enfermedad cardiovascular isquémica. Demostró que, al transitar de valores bajos a superiores del índice, se incrementan 3,2 veces las posibilidades de desarrollar la cardiopatía (IC 95%: 2,23 – 4,63; $p < 0,001$). Evaluaron además la influencia de distintos factores de riesgo en el valor numérico del índice aterogénico, lo cual mostró que si se ajustan varios de los factores de riesgo previamente mencionados, el riesgo tiende a disminuir (dos factores de riesgo: Riesgo Relativo (RR) = 2,28; seis factores de riesgo: RR = 1,89; diez factores de riesgo RR = 1,79; $p < 0,05$), manteniéndose la predicción del riesgo al aumentar los valores del índice (percentil 2: RR = 1,58, IC 95 %: 1,03 – 2,43; en percentil 4: RR = 2,11 IC 95 % 1,37 – 3,24; $p < 0,05$) (Kim et al., 2021).

La edad y el sexo son factores que modifican la predicción de los índices aterogénicos. Su influencia se debe a que las placas de ateroma se van depositando en las arterias de forma insidiosa desde edades tempranas hasta poder ocasionar verdaderas oclusiones en edades declives de la vida. Li y colaboradores en un estudio longitudinal de nueve años determinaron que el índice aterogénico del plasma es capaz de predecir el síndrome metabólico, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo II en edades entre 40 y 64 años; en edades superiores a 65 años el índice es mejor predictivo solo del síndrome metabólico (Li et al., 2021). La variable sexo también es un determinante, siendo el sexo masculino el que se asocia con mayores niveles de índices aterogénico (Li et al., 2021; Paramio Rodríguez et al., 2022; Yuvaraj et al., 2022). Esto podría deberse a factores genéticos del metabolismo lipídico y diferencia en estilos de vida.

El índice aterogénico de plasma es cada vez más usado, en ocasiones como único índice aterogénico en la predicción y progresión de la aterosclerosis, así como en el pronóstico de procedimientos terapéuticos. Se ha utilizado eficazmente en la evaluación de la intervención coronaria percutánea, y ha demostrado ser un poderoso predictor independiente de la mortalidad y enfermedad cardiovascular posterior después de una revascularización coronaria (Qin et al., 2020).

Un estudio de la aplicación del índice aterogénico del plasma en la práctica clínica de los tratamientos de la oclusión total crónica, mostró que este índice es capaz de brindar información tan acertada como otros estudios rutinarios en cardiología. Se correlacionó de forma positiva con la puntuación TIMI que analiza la probabilidad de aparición de efectos cardiovasculares adversos, la mortalidad en el primer año tras el alta hospitalaria y una estimación general del riesgo ($r = 0,025$; $p < 0,05$). Se correlacionó además con la puntuación Gensini, método de cuantificación global de la magnitud de la aterosclerosis coronaria previa ($r = 0,325$; $p < 0,001$), y con la puntuación GRACE que es un modelo aplicado a todos los síndromes coronarios, estimando el riesgo de infarto y muerte hospitalaria ($r = 0,157$; $p < 0,001$). El índice aterogénico del plasma también es capaz de predecir la longitud de los *stents* aplicados después de una recanalización de las lesiones

ateroescleróticas ($r = 0,150$, $p < 0,05$) (Liu et al., 2021). Este estudio demuestra que los índices aterogénicos del plasma deberían utilizarse más en la práctica rutinaria del diagnóstico de síndrome metabólico, y como guía en su tratamiento.

Existen estudios que analizan el componente genético de las fracciones lipídicas en la determinación del riesgo cardiovascular. Las principales alteraciones son en genes que codifican la Apo A-V y la lipoproteinlipasa, asociándose a niveles altos sostenido de triglicéridos y positividad en los índices aterogénicos. La pérdida de función de APOC3 y ANGPTL4 posee un efecto patológico contrario (Pedro-Botet et al., 2020).

El índice aterogénico de plasma se relaciona con los depósitos de tejido adiposo cardíaco, equiparando su eficacia con los hallazgos en la angiografía coronaria por tomografía computarizada ($p = 0,04$). Asimismo, este índice es capaz de detectar aumentos de volumen del tejido adiposo epicárdico ($p = 0,006$), específicamente por encima de $52,3 \text{ cm}^3$; sin embargo, es incapaz de correlacionarse al tejido coronario pericoronario ($p > 0,05$) (Yuvaraj et al., 2022).

Un estudio conducido por Guo y colaboradores determinó que los índices aterogénicos son capaces de predecir el riesgo de padecer estenosis arterial intracraneal, una de las causas más comunes de accidentes vasculares encefálicos. Los índices que facilitan este diagnóstico son el de Castelli I (OR = 1,48; IC 95%: 1,18 – 1,85; $p = 0,004$), Castelli II (OR = 1,34; IC 95%: 1,09 – 1,66; $p = 0,032$) y coeficiente aterogénico (OR = 1,48; IC 95%: 1,18 – 1,85; ($p = 0,004$). El índice aterogénico, a pesar de tener gran utilidad en el diagnóstico oportuno de otras patologías, en esta en particular no es útil ($p > 0,05$) (Guo et al., 2021).

Índices aterogénicos en la predicción de diabetes mellitus

La diabetes mellitus se acompaña de un metabolismo anormal de la insulina y, al derivarse de un síndrome metabólico, de un perfil lipídico proaterogénico con aumento de triglicéridos, Apo-B y cLDL y descenso de cHDL y Apo A-I (Pedro-Botet et al., 2020; Qin et al., 2020). Debido a ello los índices aterogénicos puedan ser utilizados en su predicción, especialmente de la diabetes mellitus tipo II. La diabetes mellitus tipo I presenta un perfil lipídico normal cuando se encuentra compensada por el efecto de la insulina en la lipoproteinlipasa; sin embargo, se conocen cambios cualitativamente aterogénicos en el colesterol HDL y LDL (Pedro-Botet et al., 2020). Existen ensayos clínicos que guían al tratamiento del metabolismo lipídico en sujetos diabéticos, de forma paralela al tratamiento estándar actual (Gupta et al., 2019).

La diabetes mellitus es un factor de riesgo muy bien descrito para las enfermedades coronarias. La diabetes mellitus tipo II se asocia a obesidad, la cual se genera mayoritariamente por grasa visceral abdominal y que conduce a la liberación de reactantes de la fase aguda, citocinas proinflamatorias y resistencia a la insulina. Esta resistencia insulínica es capaz de originar intolerancia a la glucosa en tejidos periféricos, disminuir la inhibición de la lipólisis en el tejido graso y aumentar la secreción de lipoproteínas hepáticas de baja densidad. Todo ello produce aumento de triglicéridos y por tanto de moléculas de cLDL pequeñas y densas, lo que a su vez aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares (Mahat et al., 2018).

Los pacientes con diabetes presentan un mecanismo más agresivo de aterosclerosis que otros sujetos, dado por un aumento de la enzima lipasa pancreática y el anormal metabolismo lípido asociado al trastorno en el metabolismo glucídico (Qin et al., 2020).

En ocasiones los sujetos diabéticos manifiestan niveles normales o ligeramente elevados de colesterol total y cLDL, es por ello que los índices aterogénicos juegan un papel determinante en la predicción de riesgo objetivo, sobre todo de manifestaciones cardiovasculares. El índice aterogénico del plasma ha sido correlacionado en los pacientes diabéticos con el grado de resistencia insulínica, y por tanto con el grado de trastorno en el metabolismo de la glucosa (Qin et al., 2020).

Los índices aterogénicos permiten realizar predicción de la diabetes desde su largo estadio de prediabetes y de sus posibles complicaciones cardiovasculares una vez instaurada la enfermedad (Kim et al., 2021; Mahat et al., 2018; Yuvaraj et al., 2022). Un metaanálisis realizado mostró que el índice aterogénico del plasma es capaz de predecir la aparición de diabetes mellitus tipo II con mayor eficacia que los perfiles de lípidos y lipoproteínas realizados de forma rutinaria (Mahmoodi & Najafipour, 2022).

Mahat y colaboradores demostraron que los índices de Castelli I, índice aterogénico del plasma y coeficiente aterogénico se elevan considerablemente en pacientes prediabéticos ($p < 0,05$). Mostraron además que estos índices sirven de reflejo del aumento de grosor de la bifurcación en la arteria carótida común en estos sujetos (Índice de Castelli: $r = 0,50$, $p < 0,01$; índice aterogénico del plasma: $r = 0,53$, $p < 0,01$; Coeficiente aterogénico: $r = 0,50$, $p < 0,01$) (Mahat et al., 2018). El uso rutinario de estos índices permitiría hacer un ahorro en costos sanitarios directos e indirectos, ya que el diagnóstico del aumento de grosor de la arteria carótida se hace por técnicas radiográficas como el ultrasonido.

Al igual que en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, en pacientes diabéticos los índices aterogénicos permiten orientar el manejo terapéutico y predecir complicaciones graves principalmente de tipo cardiovascular y cerebrovascular como son infarto agudo de miocardio, revascularización repetida y accidente cerebrovascular (Qin et al., 2020).

Qin y colaboradores encontraron una correlación positiva entre los niveles de índice aterogénico del plasma y el pronóstico de paciente diabéticos con eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores, a los cuales se les había realizado una intervención coronaria percutánea, procedimiento terapéutico que combina la angioplastia coronaria con la colocación de *stents*. Plantean como punto de corte 0,318, nivel por encima del cual las complicaciones tras el proceder son más frecuentes y se recomienda monitorización; los niveles de cLDL no afectaron el pronóstico de los pacientes ($p = 0,169$). En ello sustentan el planteamiento de que este índice puede ser el nuevo indicador del manejo de los lípidos en sujetos diabéticos con eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares (Qin et al., 2020).

Al igual que el estudio de las enfermedades cardiovasculares, algunas alteraciones genéticas han sido relacionadas con el poder predictivo de los índices en pacientes diabéticos. La paraoxonasa 1 (PON1) es una enzima multivalente que se asocia predominantemente con partículas de cHDL y protege las cLDL del estrés

oxidativo, disminuye la formación de células esponjosas y previene la aterosclerosis. Qujeq y colaboradores demostraron que alteraciones genéticas de dicha enzima se correlaciona de forma negativa con los índices de Castelli I ($r = -0,441$; $p = 0,006$), Castelli II ($r = -0,415$; $p = 0,011$) e índice aterogénico del plasma ($r = -0,422$; $p = 0,009$), siendo este último más sensible para determinar la actividad enzimática. Otros autores de forma paralela determinaron que el coeficiente aterogénico también es capaz de detectar la actividad enzimática de PON1 (Qujeq et al., 2018). La detección del estado de esta enzima unida al estudio de los índices aterogénicos puede ser beneficioso en la identificación de un aumento de la aterogenicidad en la diabetes tipo II.

Los índices aterogénicos han servido para evaluar la efectividad de tratamientos en pacientes diabéticos. Mahmoodi y colaboradores en 2022 llevaron a cabo un estudio caso-control en el cual relacionan los niveles séricos de vitamina D3 con los índices aterogénicos. Demostraron que existe una asociación significativa inversa entre el índice aterogénico del plasma, Castelli I y coeficiente aterogénico y la vitamina D sérica entre hombres sanos, mostrándose un descenso de sus niveles al aumentar los niveles séricos de las vitaminas ($p = 0,017$, $p = 0,029$, and $p = 0,029$, respectivamente). El índice de Castelli II no mostró relación estadística (Mahmoodi & Najafipour, 2022). Este estudio traduce que se debe fomentar el tratamiento de esta avitaminosis en la población diabética para evitar complicaciones aterogénicas; los índices aterogénicos fue la variable principal que permitió arribar a esta conclusión.

Así mismo, Mayoral y colaboradores determinaron que la resistencia a la insulina mejora tras la administración oral de dosis bajas de ácidos grasos poliinsaturados, lo cual fue medido por la respuesta del índice aterogénico del plasma en pacientes pre y post tratamiento (0,30 y 0,09, respectivamente; $p = 0,002$) (Mayoral-Andrade G et al., 2021).

Índices aterogénicos en la predicción de otras patologías

El índice aterogénico del plasma permite diagnosticar la obesidad, en particular la obesidad abdominal. Esta además de conformar el síndrome metabólico como signo clínico es una enfermedad crónica y progresiva, por lo cual su uso rutinario junto con la medición de la circunferencia abdominal en la práctica clínica permitiría evitar complicaciones. Se estableció que valores de índice aterogénico entre 0,12 y 0,21 indica una probabilidad de obesidad abdominal limítrofe, y $> 0,21$ obesidad abdominal propiamente dicha (Moussavi Javardi et al., 2020; Shen et al., 2018).

La enfermedad del hígado graso no alcohólico es un problema mundial; más de un billón de personas lo padecen. Se acompaña de dislipidemia aterogénica y su diagnóstico se hace predominantemente por la biopsia hepática, lo cual limita en muchas ocasiones su determinación (Heeren & Scheja, 2021). Ismaiel y colaboradores en 2022 publicaron un metaanálisis con el objetivo de posicionar el índice aterogénico del plasma como predictor rutinario de esta patología, evitando así utilizar procedimientos invasivos y costosos. Este índice mostró ser un biomarcador confiable para el diagnóstico, siendo su capacidad para predecir el desarrollo de enfermedad del hígado graso no alcohólico comparable a la de los otros biomarcadores ($z_{Total} = 0,764$; $z_{Hombres} = 0,761$; $z_{Mujeres} = 0,733$; $p < 0,05$) (Ismaiel et al., 2022). Wang corroboró estos resultados, demostrando que el ascenso de índice aterogénico del plasma se relaciona de forma muy alta con el desarrollo de enfermedad del hígado graso no alcohólico (OR = 5,37; IC 95%: 2,26 – 12,73; $p = 0,00$), así

como con los valores del índice de masa corporal, circunferencia abdominal y enzimas hepáticas como alanina aminotransferasa y glutamil-transpeptidasa (Wang et al., 2018).

La proteína C reactiva es un factor de fase aguda que se encuentra elevado en sujetos con artritis reumatoidea; se correlaciona con la formación y ruptura de placas ateroscleróticas, aumento de la progresión de la enfermedad y riesgos cardiovasculares. Los índices aterogénicos poseen un papel potencial en la predicción y el tratamiento del riesgo en estos pacientes. Los índices Castelli I, Castelli II y aterogénico del plasma se asocian de forma significativa con valores de proteína C reactiva $\geq 2\text{mg/L}$, así como a niveles elevados de cLDL y triglicéridos ($p < 0,01$) (Dessie, 2022).

En la menopausia también se han analizado los índices aterogénicos como predictores del riesgo cardiovascular. La caída de los estrógenos provoca incremento del colesterol total a expensas de cLDL y de los triglicéridos, aumentando dos veces las probabilidades de cardiopatías en comparación con mujeres premenopáusicas. Evaluar la presencia de índices aterogénicos por encima de 4,5 podría prevenir este tipo de complicaciones (Figueroa-Balladares et al., 2021).

Los índices aterogénicos también poseen utilidad en la predicción de la mortalidad en pacientes con COVID-19, dado que un elevado de los pacientes que fallecen presentan hipertensión (50,0 %), diabetes mellitus (35,6 %) y enfermedades cardiovasculares (23,1 %), entre otras complicaciones. El índice aterogénico del plasma asciende de forma significativa en los pacientes que pueden fallecer ($p < 0,001$), por lo que ante un valor de corte $\geq 0,6285$ se puede predecir la muerte. Este índice se eleva también en pacientes con neumonía, historia de intubación y los admitidos en unidades de cuidado intensivo ($p < 0,05$), por esta razón es un buen predictor de alguna de estas complicaciones hospitalarias (Turgay Yildirim & Kaya, 2021). El control regular de los niveles de índice aterogénico en pacientes con COVID-19 puede mejorar el manejo de estos pacientes y prevenir el deterioro de la enfermedad.

Conclusiones

Hasta el momento se ha visto que los índices aterogénicos son fuertes marcadores subrogados de la predicción del riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes. Sin embargo, los recientes estudios apuntan a que su uso se expanda a reforzar y/o sustituir medios diagnósticos caros e invasivos y a servir como indicadores de procedimientos terapéuticos. Dado su fácil obtención, se solicita insertar su uso y monitorización en la práctica clínica habitual, ello conllevaría a diagnósticos precoces en atenciones primarias de salud y a ahorros en costes sanitarios directos e indirectos.

Los índices de Castelli I y aterogénico del plasma son los más utilizados en la literatura científica, sin embargo, los índices aterogénicos cLDL / Apo-B y Apo-B / Apo-A, deberían ser más empleados, siguiendo lo estipulado por la Guía Europea para el control de las dislipidemias 2019 de tomar a la Apo-B como estimación precisa del perfil lipídico proaterogénico.

Referencias

- Carvajal Carvajal, C. (2017). Síndrome metabólico: definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. *Med. leg. Costa Rica.*, 34(1), 175-193. http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100175&lng=es
- De la Torre-Cisneros, K., Acosta-Rodríguez, Z., & Aragundi-Intriago, V. (2019). Utilidad clínica de los índices aterogénicos para valoración de riesgo cardiovascular: un enfoque desde el laboratorio clínico. *Dominio de las Ciencias*, 5, 57.
- Dessie, G. (2022). Association of atherogenic indices with C-reactive protein and risk factors to assess cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patient at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa. *PLoS One*, 17(6), e0269431. 0 (Cholesterol, HDL)
- Figueroa-Balladares, J. E., Arguello-Tumbaco, J. J., & Azua-Menéndez, M. (2021). Importancia del perfil lipídico e índices aterogénicos en el seguimiento del riesgo cardiovascular en mujeres menopáusicas. *Dom. Cien.*, 7(2), 151-167.
- Guo, J., Wang, A., Wang, Y., Liu, X., Zhang, X., Wu, S., & Zhao, X. (2021). Non-traditional lipid parameters as potential predictors of asymptomatic intracranial arterial stenosis. *Front Neurol.* , 12, 679415.
- Gupta, M., Tummala, R., Ghosh, R. K., Blumenthal, C., Philip, K., Bandyopadhyay, D., Ventura, H., & Deedwania, P. (2019). An update on pharmacotherapies in diabetic dyslipidemia. *Prog Cardiovasc Dis.*, 62(4), 334-341. 0 (Anticholesteremic Agents)
- Heeren, J., & Scheja, L. (2021). Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol Metab.*, 50, 101238. 0 (Fatty Acids)
- Ismail, A., Ciobanu, O. S., Ismail, M., Leucuta, D., Popa, S., David, L., Ensar, D., Al Srouji, N., & Dumitrascu, D. L. (2022). Atherogenic index of plasma in non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Biomedicines.*, 10(9), 2101.
- Kim, J. J., Yoon, J. A.-O., Lee, Y. A.-O. X., Park, B. A.-O., & Jung, D. A.-O. (2021). Predictive value of the atherogenic index of plasma (AIP) for the risk of incident ischemic heart disease among non-diabetic koreans. *Nutrients*, 13(9), 3231. 0 (Lipids)
- Leister, K. R., Cilhoroz, B. T., Rosenberg, J., Brown, E. C., & Kim, J. Y. (2022). Metabolic syndrome: operational definitions and aerobic and resistance training benefits on physical and metabolic health in children and adolescents. *Diabetes Metab Syndr*, 16(6), 102530.
- Li, Y. W., Kao, T. W., Chang, P. K., Chen, W. L., & Wu, L. W. (2021). Atherogenic index of plasma as predictors for metabolic syndrome, hypertension and diabetes mellitus in Taiwan citizens: a 9-year longitudinal study. *Sci Rep.*, 10(11), 9900. 0 (Cholesterol, HDL)
- Liu, T. A.-O., Liu, J., Wu, Z., Lv, Y., & Li, W. A.-O. (2021). Predictive value of the atherogenic index of plasma for chronic total occlusion before coronary angiography. *Clin Cardiol.*, 44(4), 518-525. 0 (Cholesterol, HDL)

- López González, Á. A., Rivero Ledo, Y. I., Vicente Herrero, M. T., Gil Llinás, M., Tomás Salvá, M., & Riutord Fe, B. (2015). Índices aterogénicos en trabajadores de diferentes sectores laborales del área mediterránea española. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 27(3), 118-128.
- Mahat, R. K., Singh, N., Rathore, V., Gupta, A., & Shah, R. K. (2018). Relationship between atherogenic indices and carotid intima-media thickness in prediabetes: a cross-sectional study from Central India. *Med Sci (Basel)*, 6(3), 55.
- Mahmoodi, M., & Najafipour, H. (2022). Associations between serum vitamin D(3), atherogenic indices of plasma and cardiometabolic biomarkers among patients with diabetes in the KERCADR study. *BMC Endocr Disord.*, 22(1), 126. 0 (Biomarkers)
- Mayoral-Andrade G, Pérez-Campos E, Majluf-Cruz A, PérezCampos Mayoral L, & G., V.-M. (2021). Modulación de los índices de resistencia a la insulina e índice aterogénico del plasma posterior al tratamiento con ácidos grasos omega 3. *Avan C Salud Med.*, 8(1), 3-7. https://www.oaxaca.gob.mx/salud/wp-content/uploads/sites/32/2021/11/Articulo-Original-1_Modulacion-de-los-indices-de-resistencia-a-la-insulinamodulacion.pdf
- Moussavi Javardi, M. S., Madani, Z., Movahedi, A. A.-O. X., Karandish, M., & Abbasi, B. (2020). The correlation between dietary fat quality indices and lipid profile with atherogenic index of plasma in obese and non-obese volunteers: a cross-sectional descriptive-analytic case-control study. *Lipids Health Dis.*, 19(1), 213. 0 (Dietary Fats)
- Paramio Rodríguez, A., Sarría, Y., & Gálvez, R. (2022). Síndrome metabólico en personas mayores de 40 años del primer nivel de atención. *Rev Finlay.*, 12(1), 8 pag. <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1061>
- Pedro-Botet, J., Ascaso, J. F., Blasco, M., Brea, Á., Díaz, Á., Hernández-Mijares, A., Pintó, X., & Millán, J. (2020). Triglicéridos, colesterol HDL y dislipidemia aterogénica en la guía europea para el control de las dislipidemias 2019. *Clin Invest Arterioscl.*, 32(5), 209-218.
- Pérez-Martín AR, Castro-Eguiluz D, Cetina-Pérez L, V.-T. Y., Bahena-González A, Montes-Servín E, González-Ibarra E, Espinosa-Romero R, & Gallardo-Rincón, D. (2022). Impact of metabolic syndrome on the risk of endometrial cancer and the role of lifestyle in prevention. *Bosn J Basic Med Sci.*, 22(4), 499-510.
- Qin, Z., Zhou, K., Li, Y., Cheng, W., Wang, Z., Wang, J., Gao, F., Yang, L., Xu, Y., Wu, Y., He, H., & Zhou, Y. A.-O. (2020). The atherogenic index of plasma plays an important role in predicting the prognosis of type 2 diabetic subjects undergoing percutaneous coronary intervention: results from an observational cohort study in China. *Cardiovasc Diabetol.*, 19(1), 23. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12933-020-0989-8>. 0 (Biomarkers)
- Qujeq, D., Mahrooz, A. A.-O., Alizadeh, A., Masoumi, P., Annemohammadzadeh, S., & Boorank, R. (2018). Genotype and phenotype of salt-stimulated paraoxonase 1 (PON1) is associated with atherogenic indices in type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord.*, 17(1), 1-10.
- Rhee, E.-J. (2022). The influence of obesity and metabolic health on vascular health. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 37(1), 1-8.
- Shen, S. W., Lu, Y., Li, F., Yang, C. J., Feng, Y. B., Li, H. W., Yao, W. F., & Shen, Z. H. (2018). Atherogenic index of plasma is an effective index for estimating abdominal obesity. *Lipids Health Dis.*, 17(1), 11.

- Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, Bechara MD, Sloan KP, & LA., S. (2022). Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. . *Diabetes Metab Res Rev.*, 38(3), e3502.
- Turgay Yıldırım, Ö., & Kaya, Ş. (2021). The atherogenic index of plasma as a predictor of mortality in patients with COVID-19. *Heart Lung.*, 50(2), 329-333. 0 (Triglycerides)
- Wang, Q., Zheng, D., Liu, J., Fang, L., & Li, Q. (2018). Atherogenic index of plasma is a novel predictor of non-alcoholic fatty liver disease in obese participants: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.*, 17(1), 284. EC 2.3.2.2 (gamma-Glutamyltransferase)
- Wu, J., Zhou, Q., Wei, Z., Wei, J., & Cui, M. (2021). Atherogenic Index of Plasma and Coronary Artery Disease in the Adult Population: A Meta-Analysis., 8, 817441.
- Yuvaraj, J., Isa, M., Che, Z. C., Lim, E., Nerlekar, N., Nicholls, S. J., Seneviratne, S., Lin, A., Dey, D., & Wong, D. T. L. (2022). Atherogenic index of plasma is associated with epicardial adipose tissue volume assessed on coronary computed tomography angiography. *Sci Rep.*, 12, 9626.