

# PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

- • • • Nuevos paradigmas en el tratamiento de las dislipemias
- • • • Dislipemias en el paciente joven
- • • • Síndrome Metabólico

Es un aporte de LABORATORIO GADOR



Gador



# GADOLIP®

ÁCIDO FENOFÍBRICO 135 MG  
BALANCE DEL PERFIL LIPÍDICO

INNOVACIÓN TECNOLÓGICA  
CON EVOLUCIÓN TERAPÉUTICA



FIBRATO  
UTILIZADO  
EN COMBINACIÓN  
CON ESTATINAS<sup>1</sup>

Primer Ácido  
Fenofibrico con  
mini comprimidos  
de liberación  
prolongada.



PRESENTACIONES:  
GADOLIP® 135 mg.  
Envases conteniendo  
10 y 30 cápsulas con  
microcomprimidos  
de liberación prolongada.



**1**  
TOMA DIARIA

1. Alagona P Jr. Fenofibric acid: a new fibrate approved for use in combination with statin for the treatment of mixed dyslipidemia. Vasc Health Risk Manag. 2010 May 25;6:351-62.



 **Gador**



## Agradecimientos

En esta última entrega de **Prevención Cardiovascular** no tenemos más que palabras de agradecimiento.

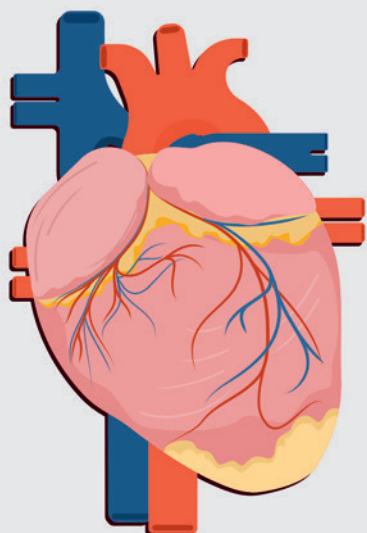
En primer lugar, para todo el equipo de **Tendencias en Medicina** por la elaboración de un producto de calidad, tanto en contenido como en estética, que se condensa en cinco tomos con lo último en innovación o consensos respecto al manejo de las dislipemias. De la mano de destacados profesionales, se ha recorrido en forma pormenorizada el estado del arte para el abordaje y tratamiento de factores de riesgo cardiovasculares complejos.

En segundo lugar, quisiéramos extender un especial agradecimiento a todos los autores que brindaron sus conocimientos en ésta y las anteriores publicaciones.

Y, finalmente, agradecer a los lectores que nos han acompañado a lo largo del año con cada entrega. Esperamos que hayan sido de su agrado, que sean de utilidad para sus tareas diarias y permita una mejora hacia la atención a sus pacientes.

Desde **Gador** creemos firmemente en el valor de la Educación Médica Continua y la actualización científica en este medio tan dinámico en el que vivimos. Desde nuestro lugar continuamos apoyando la noble tarea en la que se empeñan a diario: el cuidado y la atención de la salud de los uruguayos.

**Dr. Guillermo López Moras**  
Asesor Médico de Gador Uruguay



Sexo



Dieta



Tabaquismo



Colesterol alto



Presión arterial



Obesidad



Estrés



Genética



Diabetes



Tiempo de exposición

# Nuevos paradigmas en el tratamiento de las dislipemias

**Prof. Dr. Jorge Facal\***

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) es responsable de la enorme mayoría de las muertes de causa cardiovascular.

El colesterol de baja densidad (LDLc) es un factor causal principal en la fisiopatología de la ECVA; existiendo una relación lineal logarítmica entre las concentraciones plasmáticas de LDLc y el riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos. Múltiples estudios han demostrado que no solo la magnitud de la elevación del LDLc, sino también **la duración de la exposición al factor de riesgo (LDLc o apolipoproteínas B)**, o sea **"años/LDLc"**, están asociados con el riesgo de ECVA.

Los niveles elevados de otros lípidos aterogénicos diferentes del LDLc también contribuyen al riesgo individual de ECVA.

La lipoproteína A (Lp-A) elevada, determinada genéticamente en casi un 90 %, es un factor de riesgo independiente de ECVA (ver cuadro 1).

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos (*medidas a través del colesterol no HDL y de los remanentes de colesterol*) también constituyen otro factor lipídico de riesgo. Los triglicéridos persistentemente elevados ( $\geq 175 \text{ mg/dL}$ ) son reconocidos por varias sociedades científicas como factor de riesgo.

**La ECVA se va desarrollando a lo largo de la vida de una persona, en forma progresiva, con efectos acumulativos.** Es una enfermedad multifactorial, en la que se deben considerar no solo las apolipoproteínas B, sino además, otros factores de riesgo.

La mayoría de los eventos cardiovasculares ocurren en individuos sin valores extremos de LDLc, de ahí la importancia de la estratificación de riesgo incorporando en la valoración otros factores. Los individuos pueden presentar riesgo elevado antes de presentar el primer evento cardiovascular, a medida que aumenta la carga de la placa aterosclerótica y adquiere características de alto riesgo.

\* El Prof. Dr. Jorge Facal es Director de Clínica Médica "1". Facultad de Medicina. UdelaR. y Director del Dpto. de Medicina. Hospital Británico. Montevideo, Uruguay.

### Cuadro 1 - Indicaciones para determinación de Lp-A\*

- Historia personal o familiar de ECVA prematura (< 60 años).
- Familiares de 1º grado con aumento significativo de LPA (> 200 nmol/L o > 833 mg/L).
- Hipercolesterolemia familiar u otras formas genéticas de dislipemia.
- Estenosis valvular aórtica calcificada.
- Paciente con score de riesgo límite (*próximo al umbral entre moderado y alto*).

\* Aclaración: se debe dosificar una vez en la vida en condiciones basales.

Se debe replantear la definición binaria de ECVA, pasando del enfoque clásico de prevención "primaria" y "secundaria" al concepto dinámico de "continuo de riesgo".

**Este nuevo paradigma considera el papel de la carga de la placa y la progresión en la enfermedad subclínica, la importancia de la evaluación temprana del riesgo y el tratamiento oportuno para prevenir los primeros eventos cardiovasculares.**

El momento de la implementación de las estrategias para disminuir los niveles de lípidos es clave. La efectividad potencial de una intervención temprana para reducir la exposición se fundamenta en la observación de que las poblaciones que mantienen bajos niveles de LDLc a lo largo de la vida también tienen menor riesgo de ECVA.

El **descenso intensivo del LDLc** es crítico para detener la progresión de la placa, lograr potencialmente la regresión y prevenir eventos, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o la necesidad de revascularización miocárdica (ver figura 1).

Los scores de riesgo globales son una herramienta útil para la estimación del riesgo cardiovascular pero tienen limitaciones, ya que se basan en factores de riesgo tradicionales y solamente son válidos en determinados grupos raciales y étnicos. Por otra parte, estos scores no son aplicables a pacientes con hipercolesterolemia familiar, con C-LDL  $\geq 190$  mg/dL, debido al conocido mayor riesgo de eventos cardiovasculares en los mismos de por vida.

Existen otros factores de riesgo además de los lípidos y otros clásicos conocidos, como la enfermedad renal crónica, enfermedades inflamatorias crónicas (incluyendo autoinmunes e infección por

VIH, entre otras), historia familiar de ECVA prematura, menopausia prematura, y aterosclerosis subclínica, que no están considerados en los scores tradicionales, pero se deben considerar para definir con exactitud el riesgo.

Las guías ESC/EAS 2019, de la Sociedad Europea de Cardiología (*European Society of Cardiology, ESC*) en conjunto con la Sociedad Europea de Aterosclerosis (*European Atherosclerosis Society, EAS*), recomiendan usar el **Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)** basado en grandes conjuntos de datos de cohortes europeas, para estimar el riesgo a 10 años de eventos fatales de ECVA en adultos > 40 años de edad. Este algoritmo de predicción de riesgo cardiovascular ha sido actualizado con el desarrollo del **SCORE2** que predice los eventos ECVA (*infarto de miocardio, ACV*) tanto fatales como no fatales a 10 años.

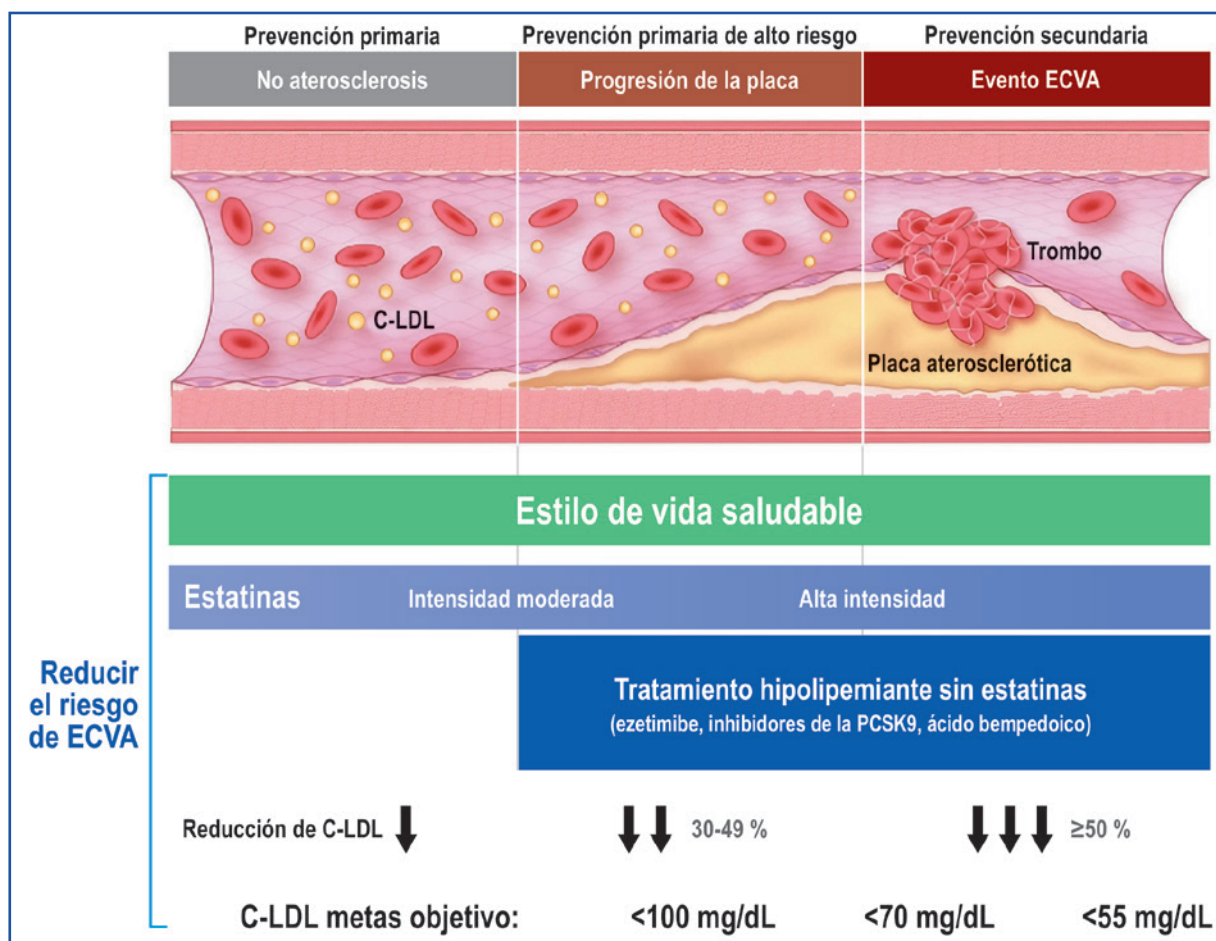
En individuos en rango límite (*riesgo cardiovascular a 10 años entre 5 y 7.5 %*) o intermedio (*riesgo cardiovascular a 10 años entre 7.5 y 20 %*) se deben considerar otros factores cuando persisten dudas sobre la indicación de estatinas. Las guías ESC/EAS 2019 reconocen como marcador de muy alto riesgo la presencia inequívoca de ECVA en la imagen, con el mismo nivel de eventos cardiovasculares previos documentados.

Los estudios de imagen que permiten valorar la existencia de aterosclerosis coronaria subclínica son el score de calcio, angiotomografía computada coronaria, ultrasonido intravascular y tomografía de coherencia óptica. De todos ellos, **el score de calcio coronario es el de mayor utilidad práctica**; existe amplia evidencia de que mejora la predicción de eventos vasculares.

El score de calcio puede ser considerado para completar la evaluación de riesgo en las siguientes situaciones:

- Individuos asintomáticos,  $\geq 40$  años, con porcentaje de riesgo límite (*próximo al umbral entre moderado y alto*), riesgo moderado o con SCORE2 bajo a moderado asociado a modificadores de riesgo: para definir el uso de estatinas.
- Individuos asintomáticos en edades > 40 años con antecedentes familiares de eventos vasculares precoces.

No se debe solicitar en bajo riesgo ni en alto riesgo ni en pacientes con síntomas sugestivos de isquemia. El score de riesgo de enfermedad coronaria MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) fue el primero en incluir el score de calcio coronario junto con los factores de riesgo tradicionales.



**Figura 1:** El continuo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. (Adaptado de: Wilkinson M, et al. J Am Heart Assoc. 2023;12:eJAHA/2022/028892).

Las guías del Multisocietarias del Colegio Estadounidense de Cardiología (*American College of Cardiologists, ACC*)/Asociación Estadounidense del Corazón (*American Heart Association, AHA*) en conjunto con otras sociedades científicas (*AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/ AGS/APHA/ ASPC/NLA/PCNA*) de 2018 recomiendan el inicio de tratamiento con estatinas en todo paciente con un score de calcio coronario  $\geq 100$  unidades Agatston y/o con percentil  $\geq 75$  y considerar el tratamiento con estatinas en todo paciente con score de calcio mayor a 0.

El control de los niveles elevados de LDLc es fundamental para prevenir la ECVA y reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

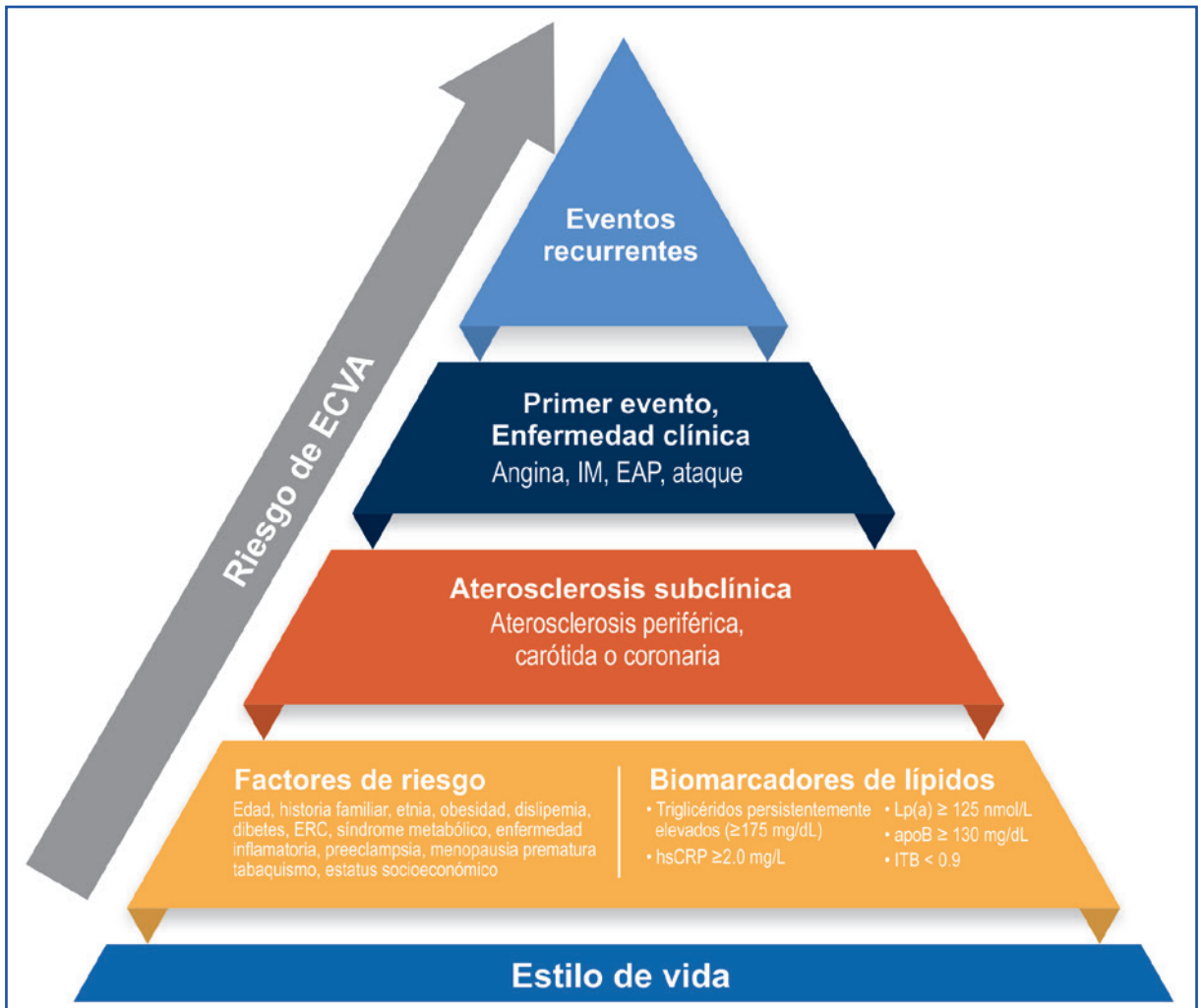
Las estatinas son el pilar fundamental en la prevención y tratamiento de la ECVA en las últimas 3 décadas. Las estatinas en dosis de alta intensidad pueden reducir los niveles de LDLc  $\geq 50$  %, lo que está demostrado reduce significativamente el

riesgo de eventos cardiovasculares mayores. La magnitud del descenso de LDLc se relaciona directamente con la eficacia; sin embargo, un metaanálisis de estudios clínicos randomizados y datos del estudio JUPITER confirman la amplia variación del grado de reducción de LDLc alcanzada en individuos tratados con estatinas.

**Las guías actuales recomiendan las estatinas como tratamiento de primera línea para reducir el LDLc en función del riesgo cardiovascular total y de los niveles basales de LDLc.** Sin embargo, el LDLc objetivo está definido por el riesgo cardiovascular y no por los niveles basales de LDLc.

Las diferentes guías son bastante uniformes en las recomendaciones sobre los objetivos en cada grupo de riesgo:

- Pacientes menores de 40 años con riesgo CV bajo: el valor de LDLc objetivo es  $< 116$  mg/dL.
- Pacientes de riesgo moderado: LDLc objetivo  $< 100$  mg/dL.



**Figura 2:** Factores de riesgo de progresión a lo largo del continuo de la ECVA.

ITB: Índice Tobillo-Brazo; apoB: apolipoproteína B; ERC: enfermedad renal crónica;

hs-CRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; Lp(a): lipoproteína(a); IM: infarto de miocardio;

EAP: enfermedad arterial periférica.

(Adaptado de: Wilkinson M, et al. J Am Heart Assoc. 2023;12:eJAHAA/2022/028892).

- Pacientes de riesgo alto: LDLc objetivo  $< 70$  mg/dL + reducción del LDLc  $\geq 50$  % del valor basal.
- Pacientes de riesgo muy alto: LDLc objetivo  $< 55$  mg/dL + reducción del LDLc  $\geq 50$  % del valor basal.
- Pacientes de riesgo extremo LDLc objetivo:  $< 40$  mg/dL + reducción del LDLc  $\geq 50$  % del valor basal.

Las guías AHA/ACC/Multisociedades 2018 recomiendan considerar valores de Lp-A  $\geq 50$  mg/dL ( $\geq 125$  nmol/L) para el inicio de estatinas en individuos con riesgo límite o intermedio de ECVA, si bien las estatinas no descienden la Lp-A y en

algunos estudios se han asociado con aumento de los niveles de las mismas.

A pesar de la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica conseguida con las estatinas sigue existiendo un riesgo residual de ECVA. Los pacientes con ECVA establecida presentan muy alto riesgo de eventos futuros; sin embargo, existe una variación significativa del mismo. **Es muy importante realizar un enfoque personalizado de prevención secundaria para identificar los individuos que más se benefician de intensificar el tratamiento.**

Todas las guías recomiendan la adición de un tratamiento hipolipemiante no estatinico a las

estatinas para conseguir una reducción intensiva del LDLc en los pacientes con riesgo muy elevado de ECVA, incluidos los pacientes con hipercolesterolemia familiar, que no han conseguido una reducción adecuada del LDLc sólo con estatinas.

Las guías multisocietarias del ACC/AHA consideran de muy alto riesgo a los pacientes con historia de múltiples eventos cardiovasculares ateroscleróticos mayores o aquellos que han tenido un evento cardiovascular aterosclerótico mayor sumado a múltiples factores de alto riesgo. La recomendación de agregar tratamiento no estatínico en pacientes en prevención secundaria está restringido a aquellos que persisten con LDLc  $\geq 70$  mg/dL a pesar del tratamiento estatínico en altas dosis.

Las guías ESC/EAS adoptan una definición más amplia de muy alto riesgo, incluyendo aquellos con eventos cardiovasculares documentados, tanto clínicos como por imagen inequívoca o con varios otros factores de alto riesgo en ausencia de eventos cardiovasculares ateroscleróticos. Se recomienda un enfoque terapéutico más agresivo con agregado de terapias no estatínicas si no se alcanza el objetivo de reducción  $\geq 50$  % de los valores basales de LDLc y con un objetivo terapéutico  $< 55$  mg/dL.

En pacientes con eventos CV ateroscleróticos clínicos que no están en alto riesgo se considera una respuesta deseable al tratamiento hipolipemiante una reducción del LDLc  $\geq 50$  % desde el valor basal, con un umbral  $< 70$  mg/dL.

La mayoría de los pacientes con riesgo alto o muy alto no alcanzan los niveles objetivo de LDLc, y varios estudios han reportado una subutilización de estatinas en alta intensidad en la práctica. La preocupación sobre los efectos adversos podría ser una explicación al rechazo de los médicos a prescribir estatinas en alta intensidad. **Una estrategia promisorio para superar este dilema clínico podría ser la combinación inicial con ezetimibe**, en lugar del aumento de dosis de estatinas. El análisis posthoc del estudio clínico randomizado RACING demostró la no inferioridad del tratamiento combinado de estatinas en moderada intensidad asociadas con ezetimibe en comparación con monoterapia con estatinas en alta intensidad en los objetivos cardiovasculares compuestos a 3 años en pacientes con ECVA de alto y muy alto riesgo.

El objetivo del tratamiento va más allá de la reducción de los niveles de LDLc y tiene que ver con los efectos que cada hipolipemiante puede tener sobre la composición de la placa aterosclerótica.

Existen datos que demuestran que las estatinas tienen efectos beneficiosos sobre la dinámica de la placa aterosclerótica, con progresión más lenta, evidencia de regresión y remodelación favorable, partiendo de una placa rica en lípidos para transformarla en una placa más densa y calcificada.

## Conclusión

El nuevo paradigma del tratamiento consiste en la **identificación temprana y el tratamiento agresivo de los individuos de más alto riesgo** de evento de ECVA. **El manejo del LDLc deberá considerar el riesgo individual de cada paciente, el continuo de la ECVA, la aterosclerosis subclínica, los objetivos de descenso de LDLc, y las distintas opciones de farmacoterapia.** Para la evaluación de riesgo se deben considerar otros factores además del LDLc, como la lipoproteína A y triglicéridos, antecedentes personales de enfermedades crónicas o familiares de ECVA prematura, así como en casos dudosos, **el valor del score de calcio coronario.** Aunque las estatinas constituyen la base del tratamiento, no siempre se logra una reducción  $> 50$  % del LDLc en pacientes en alto riesgo de ECVA con estatinas de alta intensidad. Resulta muy importante la identificación de estos pacientes de alto riesgo en los cuales las estatinas son solo el inicio de un régimen combinado para disminuir agresivamente el riesgo cardiovascular. En estos pacientes se debería considerar tempranamente y quizás desde el inicio un tratamiento hipolipemiante combinado, con ajuste de dosis cada 4 a 12 semanas hasta alcanzar los objetivos de LDLc.

## Bibliografía:

Las referencias bibliográficas están disponibles en la versión on-line en:



<https://farmanuario.com/tendencias/articulo/?id=23446>



# Dislipemias en el paciente joven

**Dra. Andrea Vaucher Rivero**

*Las dislipemias en el joven son enfermedades frecuentes, subdiagnosticadas e infratratadas. La hipercolesterolemia familiar (HF) a pesar de ser una enfermedad incurable, con el diagnóstico y tratamiento oportuno se disminuye la carga patológica de la misma, evitando la enfermedad cardiovascular aterosclerótica precoz y la mortalidad asociada.*

*Los pacientes con una dislipemia primaria, oportuna y adecuadamente tratados consiguen una expectativa de vida similar a la población no afectada.*

*Como profesionales sanitarios debemos sospechar la presencia de una dislipemia primaria, diagnosticarla conociendo las normativas vigentes a nivel nacional y ser más exhaustivos en la detección, tratamiento y seguimiento de estos pacientes.*

*Los prestadores de salud deben asegurar la presencia de una policlínica de referencia que realice la captación de los pacientes y realice el control de estos pacientes. El laboratorio cumple un rol fundamental en la detección de las dislipemias primarias, debiendo conectar a los pacientes con la policlínica de referencia.*

## Dislipemia y enfermedad CV

Las dislipidemias en la infancia y la adolescencia abarcan desde la etapa preescolar hasta la adolescencia, que se establece hasta los 19 años de edad<sup>(5,6)</sup>. El *National Cholesterol Education Program (Panel Expert Guide, 1992)* establece el punto de corte que define la hipercolesterolemia infantil en 200 mg/dL<sup>(7)</sup>.

Signos tempranos de la aterosclerosis pueden ser detectados en niños con hipercolesterolemia familiar empleando marcadores de inflamación, signos de disfunción endotelial, incremento en la onda de pulso y engrosamiento del espesor de la íntima media<sup>(9)</sup>.

De los datos publicados por Wiegman et al, existe una clara evolución favorable de los pacientes diagnosticados y tratados precozmente, cuando se los compara con los que se les inició tratamiento forma tardía y con quienes no lo recibieron<sup>(10)</sup>.

Vermissen y cols., analizaron 1950 participantes adultos jóvenes (*edad media 43 años*) con HF, con y sin tratamiento con estatinas.

Se realizó un seguimiento medio de 8.5 años obteniéndose una reducción del 76 % ( $P < 0.001$ ) en el riesgo de enfermedad coronaria<sup>(11)</sup>.

## Dislipemias frecuentes en los jóvenes

La dislipemia entre personas de 25 a 64 en Uruguay tiene una prevalencia del 20 %, según la

segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles (ENFRENT). Una de cada cinco presentó niveles de colesterol total  $\geq 200$  mg/dL en el año 2013<sup>(8)</sup>.

Con el aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre los adolescentes y jóvenes, el síndrome metabólico con dislipidemia asociada está en aumento.

Las dislipemias primarias o genéticas se dividen en cuatro grupos y pueden ser monogénicas o poligénicas:

- Hipercolesterolemias familiares
- Hipertrigliceridemias familiares
- Dislipemias combinadas familiares
- Lipoproteína (a) elevada

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno congénito del metabolismo causado por mutaciones en el gen que codifica el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR). Se puede deber a mutaciones raras en los genes de apolipoproteína B (APOB) y proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), mucho menos frecuente.

## Prevalencia de la hipercolesterolemia familiar

La HF Heterocigota (HeFH, *sigla en inglés*) ocurre aproximadamente en una de cada 200 a 300 personas, y se debe a la mutación de un solo gen<sup>(4,12)</sup>. La forma Homocigota (HoFH) incluye un espectro de diagnósticos genéticos. Los pacientes con

\* La Dra. Andrea Vaucher es Médica especialista en Medicina Interna, Ex Profesora Adjunta de Clínica Médica. Facultad de Medicina, UdeLaR. Es además Secretaria de la Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis (SUDEAT) e Integrante de la Comisión Directiva de la Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis.

| Dislipemias primarias o genéticas                                                                                                        |                                                    |                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|
| CLÍNICA                                                                                                                                  | FENOTIPO LIPÍDICO                                  | DEFECTO GENÉTICO                         |
| Historia familiar<br>Enfermedad vascular precoz<br>Obesidad<br>Síndrome metabólico<br>Xantomas<br>Xantelasmas<br>Engrosamiento tendinoso | Colesterol T<br>LDL<br>HDL<br>VLDL<br>TGL<br>Lp(a) | LDLR PCSK9<br>APOA APOB<br>APOE LPL MTTP |

HoFH tienen dos variantes patogénicas ya sea en la misma o dos mutaciones diferentes en los genes causantes. Se estima una prevalencia de 1:160 000 a 1:400 000<sup>(12-14)</sup>.

La HoFH se caracteriza por un fenotipo más agresivo, con niveles circulantes de LDL-C más altos y con enfermedad cardiovascular más agresiva y precoz<sup>(13,14)</sup>.

Los pacientes con HoFH pueden desarrollar enfermedad CV aterosclerótica, estenosis aórtica supravalvular o muerte cardíaca a edades muy tempranas<sup>(14)</sup>.

En Latinoamérica la situación en cuanto a la prevalencia de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento según datos de la Red Iberoamericana de HF, está infraestimada<sup>(17,18)</sup>.

En Uruguay, la prevalencia no es conocida, se calcula a partir del análisis de perfiles lipídicos hospitalarios, una frecuencia de 1 en 300, empleando niveles de C-LDL > 250 mg/dL con triglicéridos normales<sup>(19)</sup>. Utilizando estos valores, deberíamos diagnosticar aproximadamente 12.000 portadores de HF heterocigota y 11 homocigotos<sup>(19)</sup>.

La HF es una enfermedad familiar, por lo que la detección de un caso (caso índice) permitirá implementar la estrategia denominada "rastreo en cascada". Los portadores de herencia autosómica dominante tienen un 50 % de probabilidad de transmitir la enfermedad a la descendencia.

## Clínica y laboratorio en HF

Debido a las concentraciones elevadas de LDL-C en la HF homocigota, los depósitos de colesterol son comunes en los tendones (xantomas) y en los párpados (xantelasmas).

Los **xantomas cutáneos** que se presentan desde la niñez sugieren HFHo.

Los **xantomas tendinosos** son más frecuentes en tendón de Aquiles y en el dorso de las manos y aparecen a partir de la pubertad. Los **xantomas tuberosos** se localizan típicamente sobre superficies extensoras. Los xantomas **planos** pueden aparecer en las palmas de las manos y son dolorosos. Los xantomas pueden disminuir o retroceder con un tratamiento hipolipemiente.

Los individuos con HoFH pueden desarrollar el arco corneal (*anillo blanco mate o azul en el margen corneal como resultado del depósito de colesterol*) y más jóvenes que aquellos sin FH<sup>(20)</sup>.

En la FHHo se observan con frecuencia angor o infarto de miocardio desde la juventud, así como estenosis supravalvular aórtica y/o estenosis valvular, que pueden volver a ser la principal causa de muerte en los pacientes.

## Criterios diagnósticos para hipercolesterolemia familiar homocigótica<sup>(21)</sup>

### Criterios clínicos

- Criterios de LDL-C:
  - LDL-C no tratado >10 mmol/L (>~400 mg/dL) sugiere que HoFH requiere más investigación para confirmar el diagnóstico.
- Criterios adicionales:
  - Xantomas cutáneos o tendinosos antes de los 10 años de edad,
  - y/o niveles elevados de LDL-C no tratados consistentes con HF heterocigótica en ambos padres\*,

\* 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J.

- en forma digénica, uno de los padres puede tener niveles normales de LDL-C y el otro puede tener LDL - Niveles de C compatibles con HoFH.

### Criterios genéticos

- Confirmación genética de variantes bialélicas patogénicas/probablemente patogénicas en diferentes cromosomas en los genes *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* o *LDLRAP1* o  $\geq 2$  de dichas variantes en diferentes locis.

En casos con sospecha clínica de HF, se debe descartar causas secundarias de dislipidemias como hipotiroidismo, diabetes, síndrome nefrótico o hepatopatías, así como consumo de fármacos y drogas.

### Escalas de probabilidad de certeza clínica

Existen una serie de criterios validados para el diagnóstico clínico en adultos, los criterios MED-

PED (*Make Early Diagnosis to Prevent Early Death*), los del Simon Broome (*Reino Unido*) que a diferencia de los primeros sí permiten diagnosticar a menores de 18 años y los de la Red de clínicas de lípidos de Holanda (*DLCN: Dutch Criterios*)<sup>(8,20)</sup>.

Se recomienda el uso de los criterios de la DLCN19 (*ver tabla*) ya que tienen validación genética. Si se ha identificado una mutación causal en el caso índice no es necesario hacer secuenciaciones complejas en los familiares y es suficiente con un estudio dirigido a encontrar la mutación hallada en el caso índice. La evaluación con escalas de puntaje diagnóstico aplica para el caso índice y no para el tamizaje en cascada.

Se debe realizar el score validado con los criterios de probabilidad para el diagnóstico clínico.

Desde 2012 Uruguay cuenta con una Ley de Hipercolesterolemia Familiar (*Ley 18996*)<sup>(22)</sup>, por lo que una vez hecho el diagnóstico se debe derivar al paciente a la policlínica de referencia de la insti-

| Criterios diagnósticos de HF de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesa <sup>(8)</sup>                                                |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|                                                                                                                                       | Puntos |
| <b>Historia familiar</b>                                                                                                              |        |
| Familiar en primer grado con enfermedad coronaria prematura conocida, o familiar en primer grado con cLDL por encima del percentil 95 | 1      |
| Familiar en primer grado con xantomas tendinosos o arco corneal, o niños <18 años con cLDL por encima del percentil 95                | 2      |
| <b>Historia clínica</b>                                                                                                               |        |
| Paciente con enfermedad arterial coronaria prematura (*)                                                                              | 2      |
| Paciente con enfermedad arterial cerebral prematura (*) o enfermedad vascular periférica                                              | 1      |
| *Prematura: < 55 años en hombres, < 60 años en mujeres                                                                                |        |
| <b>Examen físico</b>                                                                                                                  |        |
| Xantomatosis tendinosa                                                                                                                | 6      |
| Arco corneal antes de los 45                                                                                                          | 4      |
| <b>Niveles de colesterol mg/dL</b>                                                                                                    |        |
| cLDL $\geq 330$ mg/dL                                                                                                                 | 8      |
| cLDL entre 250 y 329 mg/dL                                                                                                            | 5      |
| cLDL entre 190 y 249 mg/dL                                                                                                            | 3      |
| cLDL entre 155 y 189 mg/dL                                                                                                            | 1      |
| <b>Análisis de ADN</b>                                                                                                                |        |
| Mutación funcional en los genes RLDL, APOB, PCSK9 o LDLRAP                                                                            | 8      |
| <b>Diagnóstico (se basa en el total de puntos obtenidos)</b>                                                                          |        |
| Hipercolesterolemia familiar definitiva                                                                                               | >8     |
| Hipercolesterolemia familiar probable                                                                                                 | 6-8    |
| Hipercolesterolemia familiar posible                                                                                                  | 3-5    |
| Hipercolesterolemia familiar improbable                                                                                               | <3     |

tución, que establecerá el contacto con el **Programa Nacional de Detección Temprana y Atención de Hipercolesterolemia Familiar: "GENYCO"** (genes y colesterol). En Genyco se revisará el caso, con una evaluación multidisciplinaria.

### ¿A quién se solicita un estudio genético?

A todo paciente con diagnóstico clínico de HF definitivo o probable, así como a sus familiares en riesgo<sup>(22)</sup>.

El estudio genético del caso índice debe incluir:

- LDLR
- APOB
- PCSK9
- Otros (*LDLRAP1, APOE, LIPA, ABCG5, ABCG8*)

El estudio genético proporciona un diagnóstico molecular definitivo de HF. En los casos que no cumplen criterios diagnósticos efectiviza y facilita el cribado familiar, nos permite el inicio del tratamiento más temprano y marca la intensidad de este.

Las directrices actuales recomiendan el cribado en niños  $\leq 2$  años si hay antecedentes familiares positivos de ECVA prematuro o hipercolesterolemia y el cribado universal de colesterol en edades que varían de 5 a 11 años<sup>(21)</sup>.

## Hipertrigliceridemias

En este grupo debemos incluir

- a. Hipertrigliceridemia (HTG) familiar (aumento de VLDL).
- b. Hipertrigliceridemia esporádica (aumento de VLDL).
- c. Quilomicronemia (aumento de QM o aumento de QM y VLDL).

Las formas con hipertrigliceridemia grave ( $TG \geq 1.000 \text{ mg/dL}$ ) son por lo general poligénicas, debido a la presencia de variantes patogénicas en LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1, GDP1, APOE y su asociación a factores exógenos, lo que genera una hiperlipoproteinemia tipo V27<sup>(3,4,23)</sup>.

La presencia de dos variantes patogénicas de la lipoproteína lipasa (LPL) o de otros genes que regulan su función, generan el síndrome de quilomicronemia familiar, con nula actividad de la LPL, situación poco frecuente<sup>(24)</sup>.

Las formas con hipertrigliceridemia moderada ( $TG$  en plasma entre  $200\text{-}999 \text{ mg/dL}$ ) son multigénicas por polimorfismos, frecuentemente se

asocian a factores exógenos (*dieta, obesidad, alcohol, etc.*).

Los siguientes valores son los determinantes de la gravedad de los niveles de triglicéridos.

- Leve:  $150$  a  $199 \text{ mg/dL}$ .
- Moderado:  $200$  a  $999 \text{ mg/dL}$ .
- Grave:  $1000$  a  $1999 \text{ mg/dL}$ .
- Muy grave:  $\geq 2000 \text{ mg/dL}$ .

El síndrome de quilomicronemia familiar es una forma de HTG autosómica recesiva, con una prevalencia de  $1\text{-}10$  en un millón. El solapamiento de los valores de TG séricos y la sintomatología dificultan la diferenciación de las HTG severas secundarias<sup>(25,26)</sup>.

El diagnóstico definitivo de este trastorno autosómico recesivo requiere la detección molecular de variantes raras bialélicas de 5 genes: LPL ( $80\%$  de los casos), APOC2, APOA5, LMF1 y GPIHBP1. La mayoría de los casos restantes de HTG grave son de naturaleza poligénica, con variantes heterocigotas raras en los cinco genes mencionados y variantes comunes acumuladas asociadas con niveles elevados de TG identificados en estudios de asociación genómica.

La HTG de leve a moderada es usualmente poligénica, mientras que el HTG grave, especialmente en pacientes jóvenes, es más probable que se deba a causas monogénicas y está asociada con concentraciones de quilomicrones en ayunas sustancialmente mayores<sup>(26)</sup>.

## Dislipemias mixtas

Hiperlipidemia mixta (aumento de LDL y de VLDL).

- Hiperlipidemia familiar combinada.
- Hiperlipidemia mixta esporádica.

Esta forma, con aumento de colesterol y TG, ha sido recientemente propuesta como parte del grupo de hipercolesterolemias primarias, denominándola hipercolesterolemia familiar combinada con hipertrigliceridemia<sup>(27)</sup>.

- Disbetalipoproteinemia familiar (aumento de IDL)<sup>(3)</sup>.

Es autosómica recesiva en el  $90\%$  de los casos, homocigotos E2/E2 que necesitan un actor exógeno como diabetes, obesidad, hipotiroidismo, algunos fármacos, alcohol y otros, para expresarse clínicamente. Es autosómica dominante en el  $10\%$ , con otras mutaciones de la APOE y APOE nula.

- Déficit de lipasa ácida lisosomal (*DLAL*)<sup>(3,28)</sup>.

## Riesgo Cardiovascular

Los pacientes con HF se consideran por definición de riesgo alto y deben alcanzar un cLDL <70 mg/dL, o de riesgo muy alto si ya han tenido un evento o si asocian otros factores de riesgo CV, fijando un objetivo de <55 mg/dL.

No se aplican scores de riesgo, pero sí debe buscarse la ateromatosis subclínica.

## Tratamiento

El tratamiento de las dislipemias primarias debe incluir en primer lugar el control de los factores de riesgo asociados modificables<sup>(32)</sup>.

El tratamiento de la HF es individualizado, centrado en el paciente, seguido por un equipo multidisciplinario, con médicos de atención primaria, redes de pacientes, grupos de apoyo y registros clínicos de calidad, implementados a través de modelos de atención adaptados a la HF. Se debe recomendar cambios terapéuticos en el estilo de vida que debe incluir a toda la familia<sup>(33,34)</sup>. El tratamiento debe estar a cargo de un equipo multidisciplinario y debe implementarse desde el diagnóstico<sup>(4)</sup>.

Los cambios en el estilo de vida incluyen modificaciones dietarias guiadas por especialista en nutrición, realización de ejercicio físico aeróbico, modificación de otros factores de riesgo como tabaquismo o consumo de alcohol, control estricto de enfermedades concomitantes como diabetes mellitus o hipertensión arterial, entre otros. En niños y adolescentes se debe procurar realizar un aporte adecuado de energía y nutrientes para permitir el crecimiento y desarrollo apropiados.

Es necesario moderar el consumo de alcohol y en caso de hipertrigliceridemias, suspenderlo<sup>(8)</sup>.

En caso de los fumadores, debemos recomendar la cesación tabáquica. Se desaconseja el tabaquismo pasivo en las familias con HF<sup>(34)</sup>.

Con estos cambios en el estilo de vida, se puede obtener un impacto en la reducción del cLDL (entre 10 y 15 %), variable de acuerdo al trastorno genético subyacente, menor en HHFo, concepto que debe explicársele al paciente y su familia.

### Tratamiento farmacológico de la HF

La terapia hipolipemiente debe iniciarse precozmente.

Está bien demostrada la eficacia de las estatinas hasta en pacientes con receptor negativo. La

amplia evidencia de ensayos clínicos en pacientes con riesgo de sufrir un evento cardiovascular y en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hacen que sean el primer fármaco a indicar<sup>(37)</sup>.

**La seguridad y eficacia de las estatinas se ha establecido en niños mayores de 8 años con HF<sup>(38)</sup>.**

A pesar de recibir estatinas de alta intensidad y a alta dosis, en estos pacientes frecuentemente no se logran los objetivos terapéuticos<sup>(35,36)</sup>.

En esta línea, se puede asociar ezetimibe. En pacientes con HF, puede lograr reducir en un 20 % el cLDL. También ha demostrado ser seguro en la población pediátrica<sup>(38,39)</sup>.

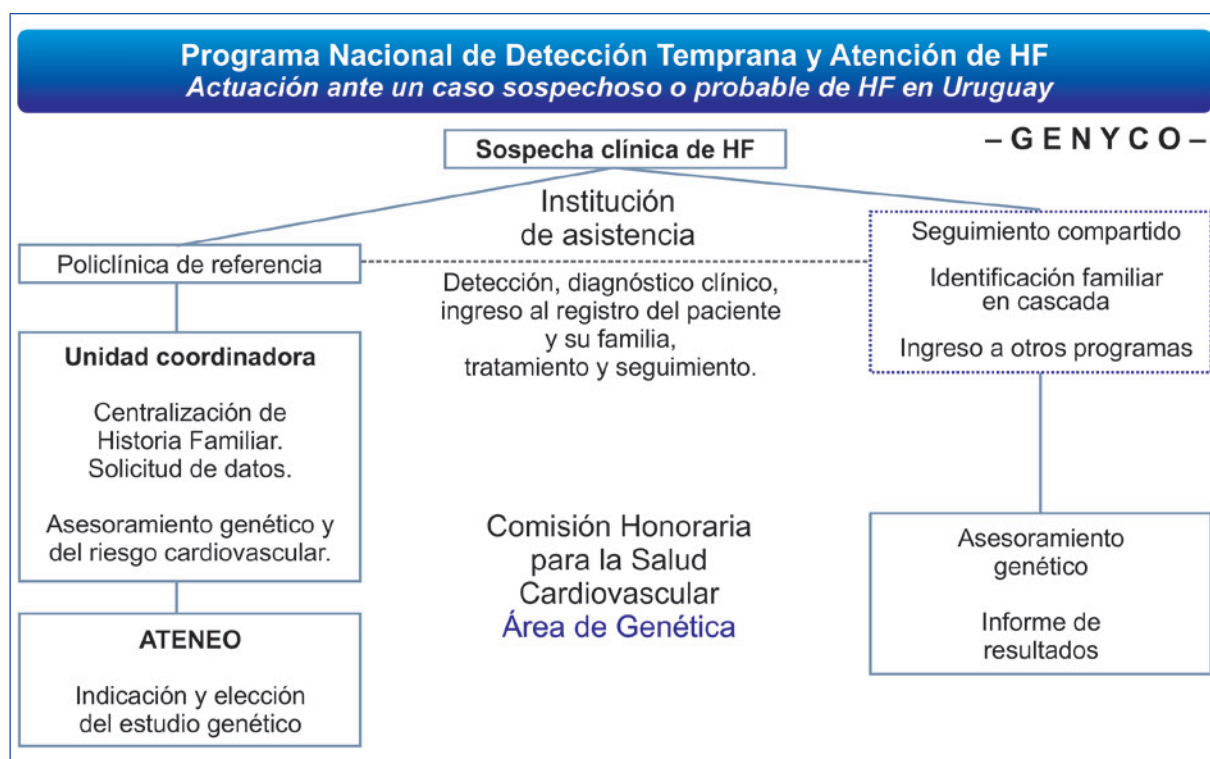
Inclisiran es un fármaco novedoso que inhibe la PCSK9, indicado para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta. Sus ensayos clínicos pivotaes han demostrado que administrado dos veces al año reduce de los niveles de c-LDL, es bien tolerado y seguro. Es importante resaltar que en los estudios se encontraron marcadas reducciones en el c-LDL en todos los genotipos de HF<sup>(59)</sup>.

Existen otras terapéuticas no disponibles en nuestro país como **lomitapida, mipomersen, anticuerpos monoclonales inhibidores de la PCSK 9 (evolocumab, alirocumab), ácido bempedoico, pemafibrato y terapias basadas en ácidos nucleicos (evinacumab, pelacarsen)**.

La **aféresis de lípidos constituye un tratamiento eficaz para la HF Homocigota<sup>(21,44)</sup>**, dado que permite la eliminación extracorpórea de cLDL. Un tratamiento de aféresis puede reducir los niveles de cLDL en plasma en un 55-70 %, y lograr niveles de cLDL próximos a los normales realizando el procedimiento una vez por semana<sup>(45)</sup>. Este tratamiento realizado en forma continua a menudo logra la regresión de las lesiones vasculares y los xantomas cutáneos. Debe indicarse precozmente, a los 5 años<sup>(45,46)</sup>.

### Trasplante hepático

Se considera en los pacientes con HoHF o cuando el resto de los tratamientos utilizados fracasan y debe ser realizado en un centro con experiencia. La reducción de cLDL logrado con el trasplante es comparable al obtenido con los cambios en el estilo de vida, fármacos hipolipemiantes y aféresis de LDL. Es una opción con complicaciones intra y posoperatorias, mortalidad asociada, necesidad de donantes compatibles y necesidad de tratamiento inmunosupresor de por vida<sup>(21)</sup>.



## Nuevos tratamientos

La transferencia y edición de genes se está explorando para el tratamiento de la HoHF. La edición de genes ha demostrado avances en muchas patologías, para el tratamiento de HoHF, se ha demostrado la corrección del defecto genético LDLR y la recuperación de su función utilizando células derivadas de un paciente con HoHF<sup>(63)</sup>. La corrección del defecto genético y la reducción de los niveles de colesterol y las placas ateroscleróticas también se han demostrado in vivo utilizando un modelo murino, al que se le incorpora una variante patogénica de LDLR<sup>(63)</sup>.

## Conclusiones

Las dislipemias son factor de riesgo para ECV, cada vez más frecuente en los adultos jóvenes, debido al aumento del sobrepeso y obesidad, la diabetes, los hábitos alimentarios y el consumo de drogas como alcohol y tabaco, pero también debemos identificar en este grupo las dislipemias congénitas.

Se debe realizar un diagnóstico precoz y tratarlas en forma adecuada, incluyendo fármacos desde el inicio, y en casos de dislipemias severas, realizar la consulta con especialistas, ya que el tratamiento es interdisciplinario donde el paciente y su familia juegan un rol fundamental.

## Referencias bibliográficas

Las referencias bibliográficas están disponibles en la versión on-line en:



<https://farmanuario.com/tendencias/articulo/?id=23446>



# Síndrome Metabólico

**Dra. Gabriela Mintegui, Prof. Dra. Beatriz Mendoza\***

El síndrome metabólico es una entidad que incluye varias condiciones como obesidad abdominal, hipertensión y dislipemia, que implican un **mayor riesgo de enfermedad cardiovascular temprana, diabetes mellitus tipo 2 y muerte prematura**.

Incluye un grupo de afecciones de salud causados por la combinación de factores genéticos y factores asociados al estilo de vida (*sobrealimentación, ausencia de actividad física*) de forma que **el exceso de grasa corporal (principalmente abdominal)** y la inactividad física, favorecen al desarrollo de **insulinorresistencia**.

Su incidencia mundial va en aumento, asociado al gran incremento de personas con sobrepeso y obesidad. Su adecuado diagnóstico y tratamiento, mejora la morbilidad y disminuye los gastos en salud.

La dislipemia que frecuentemente se asocia es el **aumento de los triglicéridos, descenso del HDL y aumento de las LDL** más aterogénicas.

La base fisiopatológica es la resistencia a la insulina, estando implicadas alteraciones en el

metabolismo glucídico, lipídico y estados proinflamatorios y protrombóticos.

El tejido adiposo visceral funciona como un órgano paracrino y endócrino, secretando una serie de **adipocinas**, algunas de ellas proinflamatorias y aterogénicas.

## Concepto y definición

El síndrome metabólico (*SM*) también llamado síndrome plurimetabólico o síndrome de resistencia a la insulina es un conjunto de factores patológicos bioquímicos y algunos clínicos que traducen mayor riesgo cardiovascular y de diabetes.

En 1988 Gerald Reaven, explicó los fenómenos biológicos que le permitieron plantear la existencia de un cuadro denominado síndrome X. En este, la alteración fundamental era la resistencia a la insulina (*RI*), responsable de hiperinsulinismo por mayor producción de insulina por parte del páncreas, acompañada de intolerancia a la glucosa, aumento de triglicéridos, disminución del colesterol HDL e hipertensión arterial.

\* La Dra. Beatriz Mendoza es Profesora Titular de la Clínica de Endocrinología y Metabolismo de la Facultad de Medicina y la Dra. Gabriela Mintegui Prof. Adjunta de la misma Cátedra. Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Existen diferentes definiciones de SM, lo que genera dificultad para comparar datos de estudios que utilizan distintos criterios.

Las definiciones del Panel de Tratamiento de Adultos III (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP) y de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) son los más usados<sup>(1)</sup>.

El ATP III define el síndrome metabólico como la presencia de tres de los siguientes cinco criterios:

1. Obesidad abdominal, definida como una circunferencia de cintura  $\geq 102$  cm en hombres y  $\geq 88$  cm, en mujeres.
2. Triglicéridos (TG) séricos  $\geq 150$  mg/dL o paciente en tratamiento farmacológico para triglicéridos elevados.
3. Colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL) alto:  $> 40$  mg/dL en hombres y  $> 50$  mg/dL en mujeres, o en tratamiento farmacológico para el colesterol HDL bajo.
4. Presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg o en tratamiento farmacológico para la hipertensión.
5. Glucosa plasmática en ayunas (GAA)  $\geq 100$  mg/dL o tratamiento farmacológico para glucemia elevada.

En los criterios de la IDF, la obesidad central fue un elemento esencial. Si bien esto ha cambiado recientemente, recomiendan usar tres de los siguientes cinco criterios:

1. Aumento de la circunferencia de la cintura,  $\geq 94$  cm para hombres y  $\geq 80$  cm en mujeres.
2. TG  $\geq 150$  mg/dL o tratamiento para triglicéridos elevados.
3. Colesterol HDL altos:  $> 40$  mg/dL en hombres o  $> 50$  mg/dL en mujeres, o tratamiento para HDL.
4. Presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg o tratamiento para la hipertensión.
5. GAA  $\geq 100$  mg/dL o diabetes tipo 2 previamente diagnosticada. Se recomienda una prueba de tolerancia a la glucosa oral para pacientes con GAA elevada, pero no es obligatoria<sup>(2)</sup>.

La prevalencia, según lo definido por criterios de ATP III de 2001, se estimó en 8800 adultos estadounidenses en la tercera Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES III, 1988 a 1994)<sup>(3)</sup>, siendo del 22 %, con aumento dependiente de la edad (6,7, 43,5 y 42,0 % para las edades de 20 a 29, 60 a 69 y  $> 70$  años, respectivamente)<sup>(2)</sup>.

Utilizando los criterios propuestos por la American Heart Association<sup>(4)</sup> la prevalencia en América del Sur fue del 14 al 30 %<sup>(5)</sup>.

El SM representa una epidemia mundial y es considerado como una “*epidemia emergente*”. Las patologías psiquiátricas graves, los estilos de vida poco saludables y el uso de medicamentos antipsicóticos tienen un rol importante en el aumento del riesgo de este síndrome<sup>(6)</sup>.

No hay acuerdo sobre cómo influyen en él los trastornos psiquiátricos, si es por el cuadro de la propia enfermedad que lleva a un estilo de vida sedentario con el aumento del IMC o son los fármacos utilizados para tratarlos que generan el aumento de SM.

Los antipsicóticos se clasifican, según el riesgo de producir aumento de peso en: con riesgo alto (*clozapina* y *olanzapina*), intermedio (*quetiapina*, *risperidona*) y bajo (*aripiprazol*).

**“El Síndrome X es una entidad clínica con variaciones fenotípicas, en personas con predisposición genética y condicionada por factores ambientales”**

### Fisiopatología

La inactividad física y el exceso de peso pueden provocar alteraciones en el metabolismo de los lípidos y la glucosa en pacientes

con predisposición genética a la resistencia a la insulina.

El sobrepeso u obesidad genera un aumento de grasa visceral que se asocia con resistencia a la insulina. Esta tiene un papel muy importante en el SM.

La resistencia a la insulina puede definirse como una **respuesta subnormal de la glucosa a la insulina endógena y/o exógena**<sup>(7)</sup>.

El mayor contenido de tejido adiposo conduce al aumento de los ácidos grasos libres (AGL), que se liberan en la circulación portal y provoca trastornos en la utilización de glucosa celular, así como disregulación de su producción hepática. Además, los AGL se transportan al hígado, donde se almacenan como triglicéridos.

Las concentraciones séricas altas de AGL en la circulación y/o el depósito excesivo de grasa en el músculo o el hígado (*derivado de células adiposas agrandadas, cuya capacidad de almacenamiento se ha excedido*) se han implicado en la patogenia de los trastornos metabólicos relacionados con la obesidad, incluida la insulinoresistencia

A su vez, debido a la insulinoresistencia, la insulina en sí misma no puede inhibir adecuadamente la lipólisis, lo que determina un mayor flujo de AGL que se liberan en la circulación plasmática.

La obesidad abdominal se asocia con la resistencia a los efectos de la insulina sobre la glucosa periférica y la utilización de ácidos grasos, lo que conduce al aumento de la glucemia y posteriormente a diabetes mellitus tipo 2.

La disglucemia se produce entre otros factores por el aumento de la neoglucogénesis hepática.

La resistencia a la insulina en el tejido muscular también da como resultado una disminución de la eliminación de glucosa en la periferia<sup>(8)</sup>.

### ***“El Síndrome Metabólico se considera una Enfermedad Cardiovascular Crónica”***

La **hipertensión** es de causa multifactorial. Se relaciona con mecanismos que son consecuencia de alteraciones en el metabolismo de la insulina y en la regulación del sistema nervioso vegetativo. Se plantean mecanismos como disfunción endotelial causada por la generación de especies reactivas de oxígeno mediada por ácidos grasos libres, activación del sistema nervioso simpático inducida por hiperinsulinemia y la inhibición del óxido nítrico sintasa y los efectos de las citocinas derivadas del tejido adiposo<sup>(6,9)</sup>.

Además, en la obesidad se observa hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>(10)</sup>.

El tejido adiposo es un órgano endócrino que secreta péptidos o proteínas bioactivas llamadas **adipocinas**, fundamentales para la patogenia del SM. El aumento de la adiposidad se asocia con la sobreproducción de adipocinas con propiedades proinflamatorias, mientras que otras adipocinas con propiedades antiinflamatorias o sensibilizadoras a la insulina disminuyen. La disregulación de las adipocinas desempeña un papel en los trastornos metabólicos y las enfermedades cardiovasculares relacionados con la obesidad<sup>(11)</sup>.

Existen **adipocinas nocivas que se producen en exceso en la obesidad como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 6, la proteína 1 quimioatrayente de monocitos, el factor 1 de activación del plasminógeno, el angiotensinógeno, la proteína 4 de unión al retinol y la proteína de unión a los ácidos grasos de los adipocitos**. Otras adipocinas beneficiosas desreguladas en la obesidad incluyen **leptina, adiponectina, apelina, resistina y visfatina**<sup>(6)</sup>.

La dislipemia característica del SM, la hipertrigliceridemia con cifras bajas de HDL, es conse-

cuencia de la hiperinsulinemia en el metabolismo de las lipoproteínas. El aumento de LDL no es característica del SM, los cambios en su composición sí lo son y dan lugar a las denominadas SLDL, moléculas de LDL más pequeñas, densas y aterogénicas.

Por lo tanto, el SM se asocia con un estado inflamatorio elevado<sup>(12)</sup>.

A medida que aumenta el número de componentes del SM que presenta un individuo, se observa un aumento de los marcadores inflamatorios, incluida la proteína C reactiva<sup>(13)</sup>.

La secreción de adipocinas se ve alterada por el aumento del tejido adiposo visceral, lo que conduce a un estado inflamatorio crónico que se ha relacionado con el desarrollo

de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2<sup>(14)</sup>.

## **Clínica**

Existe un número cada vez mayor de personas en las sociedades occidentales con obesidad general y/u obesidad abdominal.

Varios trabajos asocian actualmente la presencia de SM con la **duración del sueño** y se plantea que dormir menos de 7 horas diarias aumenta la incidencia de este síndrome<sup>(15-18)</sup>, apuntando a la falta de sueño como un factor de riesgo cardiovascular significativo<sup>(19)</sup>.

## **Asociaciones lesionales**

### **Acantosis nigricans**

La acantosis nigricans y los papilomas cutáneos se asocian comúnmente con la resistencia a la insulina, independientemente de su causa.

La acantosis nigricans es una lesión de la piel que se presenta como placas hiperqueratósicas aterciopeladas de color marrón. Habitualmente se encuentran en la parte posterior del cuello, axila, la ingle y los codos. Las lesiones pueden ser papilomatosas.

Se produce por niveles elevados de insulina e IGF-1 debido a la resistencia a la insulina<sup>(7)</sup>.

### **Hígado graso no alcohólico**

El SM se asocia con la enfermedad del hígado graso no alcohólico (**NAFLD por sus siglas en inglés**), que representa la causa más común de enfermedad hepática crónica<sup>(23)</sup>.

Al igual que en el SM, la NAFLD aumenta con la obesidad, la ingesta excesiva de azúcares simples y la inactividad física. Ambos trastornos predicen la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, la esteatohepatitis no alcohólica y el carcinoma hepatocelular<sup>(24,25)</sup>.

### Síndrome de ovario poliquístico

Es muy común en mujeres obesas la presencia de síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Las mujeres con SOP tienen claramente una mayor prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

### Enfermedad microvascular

Se ha demostrado que el síndrome metabólico está asociado con un mayor riesgo de enfermedad renal crónica, microalbuminuria y neuropatía.

### **Riesgo cardiovascular**

La evidencia ha demostrado que los pacientes con SM tienen más enfermedades cardiovasculares y un mayor riesgo de desarrollarlas.

La presencia de SM aumenta el riesgo previsto por los factores de riesgo cardiometabólicos que lo componen cuando se analizan individualmente<sup>(20)</sup>.

### **Riesgo de Diabetes Mellitus**

Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen resistencia a la insulina y SM antes del inicio de la diabetes<sup>(21)</sup>.

Todos los componentes del SM aumentan el riesgo de diabetes de nueva aparición cuando se analizan de forma independiente<sup>(22)</sup>. De ellos, la glucemia de ayuno alterada y la intolerancia a la glucosa son los más fuertemente asociados con la diabetes.

Se ha demostrado que la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la dislipidemia y la obesidad preceden a la progresión a diabetes mellitus tipo 2 entre 75 al 85 % de los casos<sup>(6)</sup>.

### **Conclusiones**

La prevalencia del síndrome metabólico se asocia con un aumento al doble de enfermedades cardiovasculares en un período de 5 a 10 años, un aumento de cinco veces en el desarrollo de diabetes y un mayor riesgo de mortalidad<sup>(6)</sup>.

El diagnóstico de SM además de las alteraciones que involucra, se asocia con otras patologías como hígado graso y enfermedad hepática crónica, síndrome de ovario poliquístico, apnea obstructiva del sueño, enfermedad microvascular y cáncer.

La resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la hiperglucemia asociadas, y las citocinas de los adipocitos (adipocinas) también pueden provocar disfunción del endotelio vascular, un perfil lipídico anormal, hipertensión e inflamación vascular, todo lo cual promueve el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

### **Bibliografía**

Las referencias bibliográficas están disponibles en la versión on-line en:



<https://farmanuario.com/tendencias/articulo/?id=23446>

#### **"Prevención Cardiovascular"**

Año I, N° 5 - Setiembre de 2023

Publicación producida por **INFORMEDICA S.R.L. - Tendencias en Medicina**  
Feliciano Rodríguez 2651 - Tel. (+598) 2709 1533 - Montevideo - Uruguay

Impreso en Gráfica Mosca - Depósito Legal N° 382.666

**Queda prohibida la reproducción o publicación de los artículos de "Prevención cardiovascular" en cualquier medio gráfico o digital, sin autorización de Laboratorio Gador.**





# GADOLIP®

ÁCIDO FENOFÍBRICO 135 MG  
BALANCE DEL PERFIL LIPÍDICO

INNOVACIÓN TECNOLÓGICA  
CON EVOLUCIÓN TERAPÉUTICA



FIBRATO  
UTILIZADO  
EN COMBINACIÓN  
CON ESTATINAS<sup>1</sup>

Primer Ácido  
Fenofibrico con  
mini comprimidos  
de liberación  
prolongada.



PRESENTACIONES:  
GADOLIP® 135 mg.  
Envases conteniendo  
10 y 30 cápsulas con  
microcomprimidos  
de liberación prolongada.



1  
TOMA DIARIA

1. Alagona P Jr. Fenofibric acid: a new fibrate approved for use in combination with statin for the treatment of mixed dyslipidemia. Vasc Health Risk Manag. 2010 May 25;6:351-62.



 Gador

# GADOR

## en Dislipemias



### GADOLIP®

ÁCIDO FENOFÍBRICO 135 MG



**Presentaciones:**  
135 mg x 10 y 30 cáps.



### SINLIP®

ROSUVASTATINA 10/20 mg



**Presentaciones:**  
10 mg x 30 y 60 comp.  
20 mg x 20 y 30 comp.



### HIPOVACOR®

Atorvastatina 10 y 20 mg



**Presentaciones:**  
10 mg x 30 comp.  
20 mg x 30 comp.



### CORAXAN®

EZETIMIBE 10 mg



**Presentación:**  
10 mg x 30 comp.

