



Volumen 9, Número 6, Enero 2004

Expertos Invitados

REPERCUSION DE LAS DIETAS QUE CONTIENEN ACEITES VEGETALES SOBRE EL PLASMA Y EL METABOLISMO LIPÍDICO LIPOPROTEICO EN HOMBRES

Autor:

Dr. Karl-Heinz Wagner
Columnista Experta de SIIC

Investigador, Responsable del laboratorio bioquímico, y la programación, realización y evaluación de estudios de nutrición humana.

Institución:

Institute of Nutritional Sciences, University of Vienna, Viena, Austria

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Los niveles altos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), colesterol total (CT), triacilglicerol (TAG) y los niveles bajos de colesterol asociado a lipoproteína de alta densidad (cHDL) están vinculados con aumento del riesgo de padecer ECV.^{1,2} El cLDL y el CT se han identificado como los componentes principales en el desarrollo de aterosclerosis (acumulación de depósitos grasos en la íntima arterial).

Fundamentalmente como consecuencia de esto, el cLDL y el CT aumentan el riesgo de las enfermedades isquémicas cardíacas, de los accidentes cerebrovasculares isquémicos y de otras enfermedades vasculares. Se estima que la hipercolesterolemia causa el 18% de la enfermedad cerebrovascular global y el 56% de la enfermedad cardíaca isquémica global.

En conjunto, la cifra asciende a 4.4 millones de muertes, la cual representa el 7.9% del total de muertes en todo el mundo.³ Uno de los principales factores causales de la alta incidencia de hipercolesterolemia y, por lo tanto, del riesgo aumentado de aterosclerosis y ECV es un modelo cualitativamente deficiente de consumo de ácidos grasos, con alta proporción de ácidos grasos saturados (AGS) y ácidos grasos *trans* (AGT).⁴ Por otro lado, el consumo de lípidos con alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y, fundamentalmente, de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) se ha asociado con concentraciones bajas de cLDL y CT y, en consecuencia, con disminución de la incidencia de aterosclerosis en estudios humanos^{5,6} y animales.⁷ Desde que se conoce que el riesgo de ECV es multifactorial, diversas variables son materia de discusión en cuanto a su influencia sobre la susceptibilidad a las enfermedades coronarias, entre ellas los factores genéticos, el género, el estado hormonal, la homocisteína, la presión arterial, la obesidad o el sedentarismo.^{3,8} No obstante, este artículo examina la repercusión de la saturación de los ácidos grasos de la dieta sobre los factores de riesgo cLDL, CT y TAG.

Durante la última década, los estudios clínicos y epidemiológicos constituyeron el fundamento para postular una relación entre el consumo de aceites vegetales y los niveles circulantes de lípidos plasmáticos. Los aceites comestibles disponibles en el comercio son diferentes en cuanto a la composición de ácidos grasos y sustancias no saponificables. y muestran diferentes consecuencias

sobre el metabolismo lipídico. En especial, es sabido que la «dieta mediterránea», rica en AGMI, la cual se basa en el aceite de oliva como principal fuente de grasas en la dieta, se asocia con niveles plasmáticos reducidos de cLDL y triglicéridos.^{9,10} Además, se han informado las ventajas del aceite de oliva en relación a las enfermedades cardiovasculares¹¹ y el cáncer de mama.¹² En cambio, otros datos de experimentos controlados en seres humanos indican que, si el aceite de oliva es el componente principal de las grasas de la dieta, el colesterol total y el cLDL muestran niveles un tanto más altos que si la misma cantidad de grasa está constituida por aceite de canola o aceite de girasol, rico en ácido oleico, ambos monoinsaturados en forma predominante, pero con mayor contenido de AGPI que el aceite de oliva.¹³ En varios estudios realizados en seres humanos, los AGMI mostraron menor efecto reductor sobre el colesterol plasmático que los AGPI.^{14,15} Los niveles de cHDL se encuentran aumentados¹⁶ o no muestran cambios¹⁷ en las dietas ricas en AGMI o AGPI. Así, los aceites vegetales comestibles con composición modificada de ácidos grasos, como el aceite de colza (con poco contenido de ácido erúico y rico en AGMI), el aceite de girasol (con alto contenido de ácido oleico) o las mezclas de aceites no muestran los mismos efectos sobre el metabolismo lipoproteico que los equivalentes convencionales o el aceite de oliva mismo.^{18,19}

Breve descripción de sujetos y métodos

Basados en esta incongruencia, planeamos un estudio de intervención humana con 28 individuos de sexo masculino, edad media de 23.7 años, para comprobar si una mezcla de aceites de oliva y girasol (relación 85:15) rica en AGMI, proporcionada a través de la dieta, influye sobre el plasma y las concentraciones lipídicas lipoproteicas en mayor grado que una dieta con aceite de maíz, abundante en AGPI. El experimento se realizó durante 42 días, seguidos de un período de seguimiento de 35 días, mientras que los períodos de ajuste y de intervención con entrecruzamiento duraron 14 días cada uno (figura 1).

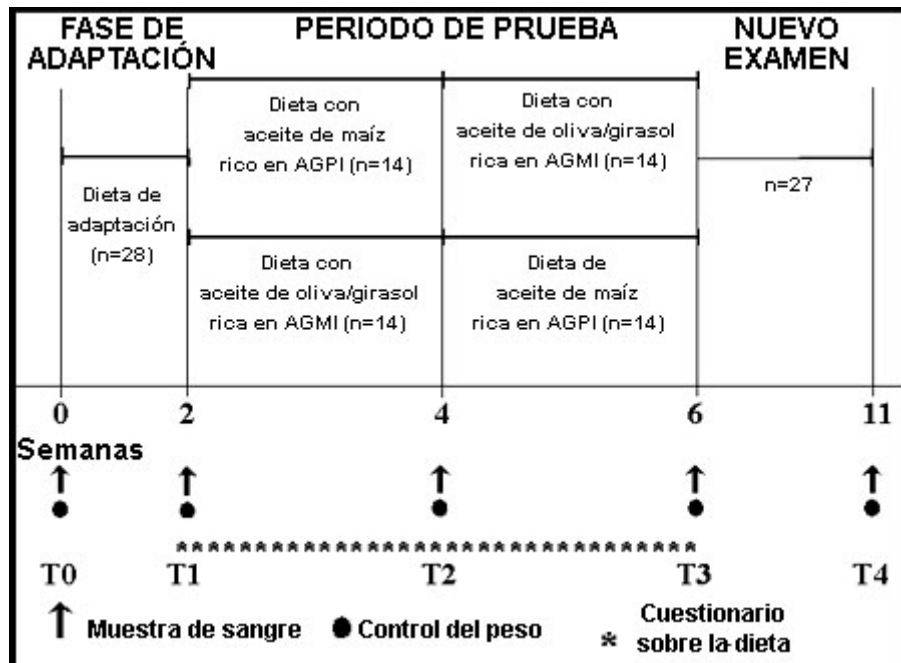


Figura 1. Diseño del estudio.²⁰

Se informó a los individuos acerca del propósito, naturaleza y riesgos potenciales del estudio; además, dieron el consentimiento informado por escrito. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Viena, Austria. Todos los participantes del estudio se encontraban en buenas condiciones de salud, según un cuestionario de antecedentes médicos y los resultados de análisis clínicos de laboratorio, eran normolipémicos y no fumadores, no presentaban enfermedad aguda o crónica alguna, se encontraban dentro de los límites normales del índice de masa corporal (20.3 ± 2.3), y no tomaron ninguna medicación ni suplementos vitamínicos o minerales durante las 4 semanas previas al comienzo y el transcurso del estudio. La elección de utilización de los aceites se basó en el perfil de ácidos grasos de cada uno, pero también para asegurar una diferente proporción de tocoferoles alfa y gamma (tabla 1). Para una descripción más detallada, véanse los artículos publicados.²⁰⁻²²

Tabla 1: Perfil de ácidos grasos (% de ácidos grasos totales) y contenido de tocoferoles (mg/100g) en aceites vegetales y manteca utilizados para el estudio (20)

	Ácidos grasos (% de ácidos grasos totales)							Tocoferoles (T) (mg/100g)	
	C16:0	C16:1	C18:0	C18:1	C18:2	C18:3	C20:0	α -T	γ -T
Aceite de maiz	10.0	0.5	2.4	31.1	50.0	0.9	0.5	24.6	126.2
Aceite de girasol	6.2	0.5	4.8	21.9	60.2	0.5	0.5	85.3	8.8
Aceite de oliva	10.8	1.5	2.4	71.7	8.0	0.9	0.5	20	1.7
Manteca	21.0	1.8	9.7	20.1	1.8	1.2	0.1	2.1	n.d.*

* no detectable

Resultados y discusión

La totalidad de los voluntarios completó el estudio de manera exitosa y no comunicó efecto colateral alguno atribuible a las dietas, dentro del período de estudio. Todos mantuvieron el peso corporal y los cambios fueron inferiores a 0.6 kg. Esto último fue muy satisfactorio para nosotros y constituye una prueba favorable del diseño y realización del experimento. El consumo calórico diario medio de las dietas de prueba, salvo las fuentes de aceite, fue comparable con los antecedentes alimentarios respectivos (tabla 2).

Tabla 2: Consumo diario medio de nutrientes en las dietas (20)

	Ajuste	Grupo de aceite de maíz	Grupo de mezcla de aceites
Energía (Poder energético) (MJ)	11.8 ± 1.3	12.4 ± 1.1	12.2 ± 1.3
Proteínas (% de energía)	13	14	14
Carbohidratos (% de energía)	52	55	55
Grasas (% de energía)	35	31	31
Ácidos grasos (% de energía total)			
Saturados (AGS)	13.2	8.8	8.7
Monoinsaturados (AGMI)	14.7	10.2	15.1
Ácido oleico (18:1)	13.0	9.6	13.6
Poliinsaturados (AGPI)	7.1	12.0	7.2
Ácido linoleico (C 18:2 n-6)	5.1	11.3	5.7
Colesterol (mg/d)	291 ± 39	278 ± 51	284 ± 48
Fibra en la dieta (g/d)	41	42	42
Proporción S/M/P	38/42/20	28/33/39	28/49/23

Desde el punto de vista del responsable del plan, esta compatibilidad fue de suma importancia para comparar y discutir los resultados. Numerosos estudios, basados en el efecto de las dietas de alto contenido de AGMI y AGPI sobre el colesterol total, se llevaron a cabo con individuos hipercolesterolémicos. Hemos realizado esfuerzos para estudiar el efecto de los aceites, incorporados a través de una dieta de equilibrio nutricional óptimo y sin modificar el consumo de otros nutrientes, en hombres jóvenes sanos, no fumadores y con niveles normales de colesterol. Excepción hecha de la ingestión de alimentos, los individuos mantuvieron las actividades habituales cotidianas.

La proporción de grasas poliinsaturadas y saturadas (proporción P/S) de la dieta con aceite de maíz (AM) fue de 1.39, la de la dieta con mezcla de aceites (MA), 0.82, y durante un período de ajuste, 0.53. El contenido total de colesterol de las dietas se mantuvo constante durante el período de estudio (191-335 mg/día). El cumplimiento de la dieta se monitoreó mediante el análisis de ácidos grasos de las fracciones lipoproteicas LDL y HDL. La proporción promedio de ácido oleico (C 18:1n9) respecto del ácido linoleico (C 18:2n6) en las LDL fue de 0.46 ± 0.08 en la dieta de ajuste. La dieta AM se caracterizó por una proporción de 0.32 ± 0.02 significativamente menor que la dieta MA (0.62 ± 0.06) ($p < 0.001$). Luego del entrecruzamiento, se evaluó una evolución inversa significativa ($p < 0.001$) del perfil de ácidos grasos, correspondiente a los cambios de dieta (tabla 3).

[Tabla 3](#)

Este fenómeno dependió de la diversa contribución de la dieta AM de alto contenido de ácido

linoleico y de la dieta MA de alto contenido de ácido oleico, a los lípidos de las LDL. Estos últimos resultados dan cuenta de las incógnitas respecto de la duración del período de estudio, dado que fue posible demostrar que 14 días eran suficientes para cambiar el perfil de ácidos grasos en las fracciones de colesterol.

Sólo el aceite de maíz, abundante en AGPI, fue capaz de reducir de manera significativa los niveles de cLDL, cVLDL, TAG y VLDL-TAG, y sólo los del CT no mostraron cambios significativos. Esto último puede obedecer al diseño de intervención breve; sin embargo, después del entrecruzamiento de las dietas de prueba, la dieta con aceite de maíz fue capaz de disminuir el CT en forma significativa, comparado con la mezcla de aceites de alto contenido en AGMI. De suma importancia, ni la dieta de alto contenido de AGMI ni la dieta de alto contenido de AGPI modificaron los niveles de HDL de manera significativa (tabla 4).

[Tabla 4](#)

El efecto reductor de la colesterolemia observado en este estudio, por un lado, se basa en el alto contenido de AGPI del AM (proporción P/S = 4.2) pero, por el otro, también debe considerarse el alto contenido de sustancias no saponificables, como las quinonas, carotenoides, y principalmente de fitosteroles en el AM.²³ En particular, la capacidad de los fitosteroles para disminuir las concentraciones de cLDL ya era conocida en las últimas décadas.²⁴ En un estudio publicado recientemente, Howell y col.

observaron un efecto reductor de la colesterolemia debido a la adición de fitosteroles al aceite de oliva, en comparación con el aceite de oliva sin el enriquecimiento con fitosteroles.²⁵ Es sabido que el aceite de maíz es una de las fuentes más abundantes de fitosteroles entre los aceites vegetales, con una cantidad total superior a 800 mg cada 100 g de aceite.²⁴ En el presente estudio no se evaluó el contenido total de fitosteroles en el régimen con aceite de maíz.

El efecto de la reducción de cLDL por los AGPI no fue sorprendente, ya que había sido postulada por Mensink y Katan,²⁶ quienes comprobaron que el nivel de cLDL aumentaba debido a los AGS, disminuía debido a los AGPI, y no presentaba cambios debido a los AGMI. Sin embargo, la ausencia de cambios respecto del cHDL fue bastante diferente de lo observado en algunos estudios previos, pero por otro lado, nuestros resultados también respaldan hallazgos anteriores que indican que las dietas abundantes en AGPI no disminuían los niveles de cHDL cuando el consumo de ácido linoleico es moderado (< 10- 13% de la calorías totales).^{17,25} En el estudio presentado, el consumo diario promedio de ácido linoleico en el grupo que consumía AM fue de 12.2% de las calorías diarias totales.

Para concluir nuestros hallazgos, los resultados muestran un efecto reductor de la colesterolemia sólo en relación con el aceite de maíz, abundante en AGPI. La dieta con aceite de maíz también disminuyó los niveles plasmáticos de cLDL y cVLDL, así como los de VLDL-TAG, comparada con la dieta de mezcla de aceites, abundante en AGMI; en cambio, ambas dietas no modificaron la cHDL. Incluso, desde la publicación de este estudio,²⁰⁻²² se publicaron varios artículos sobre este tema, enfocados fundamentalmente en las dietas abundantes en ácidos grasos omega-3 (AGO-3) y con alto contenido de aceite de oliva como el principal aceite vegetal consumido, abundante en AGMI. Puiggros y col.²⁷ compararon los dos últimos aceites en las dietas, y evaluaron la repercusión sobre el perfil de lípidos séricos y la oxidación de éstos. Comprobaron un efecto beneficioso sobre los lípidos séricos con la dieta de alto contenido de aceite de oliva, pero ausencia de cambios favorables adicionales en los lípidos séricos en 14 sujetos con hipercolesterolemia leve con aceite de pescado. Asimismo, la dieta enriquecida con AGO-3 aumentó la susceptibilidad oxidativa de la fracción de LDL.

El Estudio de Nutrición Español describe un ensayo clínico en el cual pacientes españoles afectados por enfermedad vascular periférica (estadio Fontaine II) recibieron suplementos lipídicos

específicos. Diseñado como un estudio de intervención longitudinal, los pacientes recibieron aceite de oliva durante 3 meses, seguidos por un período de lavado de otros 3 meses, y luego se les proporcionó un suplemento de combinación de aceite de pescado y aceite de oliva durante un período final de 3 meses. Se evaluaron los cambios plasmáticos y de la composición de ácidos grasos lipoproteicos, y la susceptibilidad de la LDL a la oxidación *in vitro*. Además, se midieron los cambios de las propiedades de la LDL inducidos por el suplemento lipídico, como la movilidad electroforética relativa y la captación de macrófagos. Por otro lado, trece pacientes que no fueron tratados con la mezcla de aceite de pescado y oliva se incluyeron como grupo control, y veinte individuos sanos - compatibles en cuanto a la edad- se tomaron como grupo de referencia. El consumo del suplemento de aceite de oliva produjo aumentos significativos de los niveles plasmáticos de ácido eicosapentanoico (20:5n-3) y ácido docosahexanoico (22:6n-3), en comparación con las concentraciones previas a la intervención, con el grupo de aceite de oliva y el grupo control. El consumo de aceite de pescado disminuyó en forma significativa los niveles plasmáticos de TAG, comparado con el período de consumo de aceite de oliva y con los grupos de control y referencia. La susceptibilidad de la LDL a la oxidación mediada por cobre fue menor en los pacientes que consumían el suplemento de aceite de oliva y pescado, que en el grupo control, y la captación de macrófagos fue significativamente menor en el grupo suplementado con aceite de pescado. Concluyeron que el consumo de aceite de oliva acompañado de un suplemento dietético de aceite de pescado puede ser útil para el tratamiento nutricional de los pacientes afectados por enfermedad vascular periférica, en términos del incremento de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3 y de la disminución de la susceptibilidad de la LDL a la oxidación.²⁸ Este resultado fue notablemente diferente al del estudio mencionado anteriormente, el cual puede explicarse debido al consumo combinado de AGPI de cadena larga n-3 y de aceite de oliva, abundante en AGMI, que redujo la susceptibilidad de la LDL a la oxidación, debido al alto contenido de ácido oleico.

Este resultado acerca de la peroxidación lipídica fue bastante similar al de nuestro estudio,²¹ donde también se evaluó la repercusión sobre los parámetros de oxidación lipídica. Sin embargo, ni la dieta de aceite de maíz, abundante en AGPI, ni la dieta de aceite de oliva y girasol, abundante en AGMI, disminuyeron la capacidad antioxidante total del plasma y LDL; el malondialdehído como indicador de oxidación lipídica, no estaba aumentado. Una explicación para estos hallazgos puede encontrarse en el alto contenido de antioxidantes y varios otros compuestos bioactivos de los aceites vegetales, y en el consumo adicional relativamente abundante. Esto parece ser suficiente para compensar la alta susceptibilidad para la oxidación lipídica debida a los AGPI.

Otro abordaje consistió en observar si las comidas abundantes en aceite de oliva o de cártamo calentados proveen una dirección discriminadora de la oxidación del suero posprandial en hombres sanos.²⁹ Este grupo comprobó que la susceptibilidad para la oxidación de las lipoproteínas en medios de baja capacidad antioxidativa, similares al suero diluido, puede estar aumentada en el período posprandial luego del consumo de alimentos abundantes en aceites vegetales modificados por el calor y en aceites no calentados con alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados, pero no luego de la ingestión de alimentos con alto contenido de aceite de oliva natural.

Basados en los datos bibliográficos en conjunto, las dietas con alto contenido de AGPI se recomiendan cada vez más para las poblaciones en riesgo de ECV. No obstante, es evidente la necesidad de una nueva evaluación de los beneficios de las dietas abundantes en AGMI, debido a estudios recientes que demuestran que los regímenes con alto contenido de aceite de oliva producen activación posprandial más intensa del factor VII de coagulación sanguínea que las dietas abundantes en ácidos grasos saturados. Kelly y col.³⁰ evaluaron la evidencia de los efectos de las dietas con alta proporción de AGMI sobre los parámetros hemostáticos del ayuno y posprandiales, y describen datos de un estudio de intervención dietética controlada a largo plazo, recientemente finalizada. Los datos muestran que un régimen abundante en AGMI no presenta efectos adversos sobre las variables hemostáticas en el ayuno y que disminuye la activación posprandial del factor VII en respuesta a los alimentos con un contenido estándar de grasas. Dado que la observación también mostró significativa reducción de la activación de las plaquetas *ex vivo* en sujetos que consumían la dieta de alto contenido de AGMI. Los autores concluyen que no hay motivos de

preocupación respecto de las consecuencias adversas sobre la hemostasia de las dietas de alto contenido en AGMI.

Desde el punto de vista nutricional, las dietas deberían ser abundantes en aceites vegetales con alta proporción de AGMI o de AGPI, preferibles a las dietas de saturación elevada, las cuales aumentan el riesgo de ECV. En consecuencia, un régimen que incluya una mezcla de una variedad de aceites vegetales con altas proporciones de AGMI y AGPI parece ofrecer mayor calidad que las dietas basadas en un sólo aceite vegetal. Pese a esto, también existen pruebas suficientes para recomendar fuentes alimenticias con alto contenido de compuestos bioactivos. Los aceites vegetales constituyen una de las fuentes más importantes de estos compuestos. Desde una perspectiva práctica, este hecho se traduce en la recomendación de una dieta abundante en aceites vegetales o de semilla mezclados.

BIBLIOGRAFIA

1. Fernandez LM, West KL, Roy S, Ramjiganesh T (2001): Dietary fat saturation and gender/hormonal status modulate plasma lipids and lipoprotein composition. *J Nutr Biochem* 12:703-710.
2. Kromhout D (2002): Epidemiology of cardiovascular diseases in Europe. *Public Health Nutr* 4:441-57.
3. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting health life. World Health Organization, Geneva, pp 57-61.
4. Lichtenstein AH, Kennedy E, Barrier P, Danford D, Ernst ND, Grundy SM, Leveille GA, Van Horn L, Williams CL, Booth SL (1998): Dietary fat consumption and health. *Nutr Rev* 56:S3-19.
5. Massaro M, De Caterina R (2002): Vasculoprotective effects of oleic acid: epidemiological background and direct vascular antiatherogenic properties. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 12:42-51.
6. Gardner CD, Kraemer HC (1995): Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:1917-1927.
7. McNamara DJ (1992): Dietary fatty acids, lipoproteins, and cardiovascular disease. *Adv Food Nutr Res* 36:253-351.
8. Nicolosi RJ, Wilson TA, Lawton C, Handelman GJ (2001): Dietary effects on cardiovascular disease risk factors: beyond saturated fatty acids and cholesterol. *J Am Coll Nutr* 20:421S-427S.
9. Kromhout D (1999): Serum cholesterol in cross-cultural perspective. The Seven Countries Study. *Acta Cardiol* 54:155-158.
10. Trichopoulos A, Lagiou, P (1997): Worldwide patterns of dietary lipids intake and health implications. *Am J Clin Nutr* 66:961S-964S.
11. Mensink RP, Katan MB (1987): Effect of monounsaturated fatty acids versus complex carbohydrates on high-density lipoproteins in healthy men and women. *Lancet* 17:122-125.
12. Martin-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Fernandez-Rodriguez JC, Maisonneuve P, Boyle P (1994): Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer* 58:774-780.
13. Truswell AS, Choudhury N (1998): Monounsaturated oils do not all have the same effect on plasma cholesterol. *Eur J Clin Nutr* 52:312-315.
14. Berry EM, Eisenberg S, Haratz Z, Friedlander Y, Norman Y, Kaufmann NA, Stein Y (1991): Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins - The Jerusalem Nutrition Study: High MUFA vs. High PUFAs. *Am J Clin Nutr* 53:899-907.
15. Carmena R, Ascaso JF, Camejo G, Varela G, Hurt-Camejo E, Ordovas JM, Martinez-Valls J, Bergstrom M, Wallin B (1996): Effect of olive and sunflower oils on low density lipoprotein level, composition, size, oxidation and interaction with arterial proteoglycans. *Atherosclerosis* 125:43-255.
16. Mensink RP, Katan MB (1992): Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 12:911-919.
17. Valsta LM, Jauhiainen M, Aro A, Katan MB, Mutanen M (1992): Effects of a monounsaturated rapeseed oil and a polyunsaturated sunflower oil diet on lipoprotein levels in humans. *Arterioscler Thromb* 12:50-57.
18. Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, Jenner JL, Gualtieri LJ, Goldin BR, Ordovas JM, Schaefer EJ (1993): Effects of canola, corn, and olive oils on fasting and postprandial plasma lipoproteins in humans as part of a National Cholesterol Education Program Step 2 diet. *Arterioscler Thromb* 13:1533-1542.
19. Perez-Jimenez F, Espino A, Lopez-Segura F, Blanco J, Ruiz-Gutierrez V, Prada JZ, Lopez-Miranda J, Jimenez-Perez J, Ordovas JM (1995): Lipoprotein concentrations in normolipidemic males consuming oleic acid-rich diets from two different sources: olive oil and oleic acid-rich sunflower oil. *Am J Clin Nutr* 62:769-775.
20. Wagner KH, Tomasch R, Elmadfa I (2001): Impact of diets containing corn oil or olive/sunflower oil mixture on the human plasma and lipoprotein lipid metabolism. *Eur J Nutr* 40:161-167.
21. Tomasch R, Wagner KH, Elmadfa I (2001): Antioxidative power of plant oils in humans: the influence of alpha- and gamma-tocopherol. *Ann Nutr Metab* 45:110-115.
22. Schurgers IJ, Shearer MJ, Smit BA, Elmadfa I, Harvey I, Wagner KH, Tomasch R, Vermeer C (2002): Novel effects of

- diets enriched with corn oil or with an olive oil/sunflower oil mixture on vitamin K metabolism and vitamin K-dependent proteins in young men. *J Lipid Res* 43:878-884.
23. Insull W, Silvers A, Hicks L, Probstfield JL (1994): Plasma lipid effects of three common vegetable oils in reduced fat diets of free living adults. *Am J Clin Nutr* 60:195-202.
 24. Mattson FH, Grundy SM, Crouse JR (1982): Optimizing the effect of plant sterols on cholesterol absorption in man. *Am J Clin Nutr* 35:697-700.
 25. Howell TJ, MacDougall DE, Jones PJ (1998): Phytosterols partially explain differences in cholesterol metabolism caused by corn or olive oil feeding. *J Lipid Res* 39:892-900.
 26. Mensink RP, Katan MB (1989): Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on levels of low-density and high-density lipoprotein cholesterol in healthy women and men. *N Engl J Med* 17:436-441.
 27. Puiggros C, Chacon P, Armadans LI, Clapes J, Planas M (2002): Effects of oleic-rich and omega-3-rich diets on serum lipid pattern and lipid oxidation in mildly hypercholesterolemic patients. *Clin Nutr* 21:79-87
 28. Ramirez-Tortosa C, Lopez-Pedrosa JM, Suarez A, Ros E, Mataix J, Gil A (1999): Olive oil- and fish oil-enriched diets modify plasma lipids and susceptibility of LDL to oxidative modification in free-living male patients with peripheral vascular disease: the Spanish Nutrition Study. *Br J Nutr* 82:31-39
 29. Sutherland WH, de Jong SA, Walker RJ, Williams MJ, Murray Skeaff C, Duncan A, Harper M (2002): Effect of meals rich in heated olive and safflower oils on oxidation of postprandial serum in healthy men. *Atherosclerosis* 160:195-203.
 30. Kelly CM, Smith RD, Williams CM (2002): Dietary monounsaturated fatty acids and haemostasis. *Proc Nutr Soc* 60:161-170.

LOS PESTICIDAS FAVORECEN LA ENFERMEDAD Y LOS SINTOMAS RESPIRATORIOS



Autor:
Dra. Jane A. Hoppin
Columnista Experto de SIIC

Institucion:
National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, Carolina del Norte, EE.UU.

Los pesticidas pueden complicar una función pulmonar ya afectada en individuos expuestos en su medio laboral. Los datos actuales son escasos pero orientadores del papel independiente de los pesticidas en la evolución de los cuadros respiratorios. La identificación de agentes específicos ha estado limitada a los casos informados en la literatura con relación al asma ocupacional y a estudios pequeños de trabajadores que se encontraban en contacto con uno o dos pesticidas. Algunos ensayos sobre granjeros y trabajadores rurales se refirieron a los pesticidas en forma grupal y los separaron en clases asociadas con síntomas respiratorios, pero sólo unos pocos fueron capaces de identificar agentes específicos.

Los organofosforados y carbamatos, piretrina e insecticidas piretroides, el herbicida paraquat y los fungicidas sensibilizadores de la piel han sido asociados con diversos efectos sobre la salud respiratoria en seres humanos. Insecticidas organofosforados (tales como phosdrin [1], fenthion [2] y dichlorvos [2,3]) y fungicidas (tales como captafol [4], fluazinam, chlorothalonil [5] y tetrachloroisophthalonitrilo [6]) fueron relacionados con el asma ocupacional en casos informados. Metam sódico, un ditiocarbamato, fue vinculado a asma persistente inducida por irritantes entre sujetos expuestos a un derrame del tóxico desde un automóvil [7]. Breves estudios clínicos de informes sobre asmáticos sensibles a insecticidas han señalado que algunos de ellos poseen una disminución de la función pulmonar debida a la exposición a insecticidas en aerosol que contienen permetrininas [8,9], a pesar de que no todas las fórmulas químicas provocaron este efecto [9]. En ensayos ocupacionales de trabajadores que tenían contacto con pesticidas, el paraquat se asoció con saturación insuficiente del oxígeno arterial en trabajadores de Sudáfrica [10] e incremento de bronco espasmo. disnea v bronquitis crónica en trabajadores nicaraquíenses de la industria de la

banana. En agricultores de Kenia, la exposición a los organofosforados medida por inhibición de la acetil colinesterasa, tuvo relación con el aumento de los síntomas respiratorios [12].

Estudios de poblaciones rurales y granjeros identificaron ciertos tipos de exposición asociados con síntomas respiratorios, pero no a los químicos causales individuales. El trabajo con pesticidas, su utilización sobre el ganado y su aplicación a través del aire han sido asociados con una mayor prevalencia de síntomas respiratorios en estudios del Medio Oeste de EE.UU. [13-15]. Los habitantes de la China rural tenían prevalencia más elevada de broncoespasmo vinculado con la exposición a los insecticidas independientemente de otros factores de riesgo comunes; la mayoría de los agentes empleados en esta región eran organofosforados y piretrinas [16]. La utilización de insecticidas en el hogar, en particular malathion, se comprobó en individuos que presentaron con mayor frecuencia aumento del broncoespasmo y mayor sensibilidad cutánea entre habitantes de Etiopía [17]. Senthilselvan y col., en un ensayo de 1 939 hombres granjeros de Saskatchewan, informaron prevalencia más elevada de asma entre los granjeros que tenían contacto con carbamatos y organofosforados; al carbofuran, particularmente, se lo halló relacionado con riesgo doble de contraer asma [18].

Nuestros análisis de predictores químicos de broncoespasmo entre los granjeros [19] hicieron un aporte a través de la evaluación de la disnea asociada a pesticidas de uso frecuente. Utilizamos la historia de contacto con pesticidas informada por los propios afectados y la referencia de disnea de 20 468 participantes en el *Agricultural Health Study* (AHS), un estudio prospectivo de cohorte de trabajadores habilitados para la aplicación de pesticidas y sus cónyuges, en Iowa y Carolina del Norte [20]. El análisis transversal de los datos se limitó a los trabajadores privados, en primer lugar rurales, que habían completado la información sobre broncoespasmo, el uso de estos agentes en el año anterior, el hábito de fumar, y la historia de asma y atopia, así como de participación en las cosechas y en el manejo del ganado. Los sujetos aportaron información sobre la frecuencia a la cual utilizaron 40 pesticidas determinados en el último año. El broncoespasmo durante ese lapso se basó en el informe de por lo menos una crisis de disnea o ruidos en el pecho en los 12 meses últimos. Los cuestionarios del AHS están disponibles en el sitio www.aghealth.org.

Clasificamos la exposición a los pesticidas y las actividades vinculadas con ellos de diferentes maneras: individualmente, a través de la clase funcional (por ejemplo, insecticidas), y por clases químicas de interés *a priori* (por ejemplo, organofosforados).

Individualmente, se tomaron en cuenta dos situaciones para cada pesticida: si nunca o alguna vez fue usado; y la frecuencia de uso en el último año. Inclusive creamos variables resumidas basadas sobre un total de días en el año de aplicación para todos los pesticidas, clases funcionales de pesticidas individuales (herbicidas, insecticidas, fungicidas y productos de fumigación) y clases químicas de interés *a priori* (organofosforados, carbamatos y tiocarbamatos).

Recurrimos a modelos de regresión logística para evaluar las diferencias de broncoespasmo relacionadas con el uso de pesticidas en el último año. Estos modelos se ajustaron por edad, estado de salud, hábito de fumar, historia de asma y atopia. Definimos historia de atopia como el diagnóstico médico de fiebre de heno o eczema informado por el propio profesional.

Evaluamos cada químico en forma individual en el modelo y comparamos a los que lo empleaban con los que no lo hacían. Desde que la exposición a los pesticidas puede ocurrir juntamente o en conjunto con otros tóxicos respiratorios, intentamos ajustar los análisis por esta variable incluyendo la exposición sumada en los modelos (por ejemplo pesticidas aplicados al mismo tiempo). Este tipo de ajuste no influyó los resultados. También evaluamos otros contactos vinculados al uso de estos agentes incluyendo los métodos de aplicación de los pesticidas y el uso de solventes como aditivos.

Nuestros resultados identificaron 16 pesticidas asociados con disnea de los 40 utilizados comúnmente en el último año. En todos los agrupamientos funcionales excepto los fumigantes, los agentes individuales estuvieron asociados con la disnea e incluyeron alguna forma de interés *a priori* como el parathion, un potente organofosforado insecticida, y el paraquat, un herbicida conocido como productor de fibrosis pulmonar independiente de la vía de exposición. Observamos una tendencia dosis-respuesta para los herbicidas comunes, atrazine y alachlor, pero no para el herbicida más común. 2,4-D. Los días totales del empleo de pesticida en general y los subarinos

que consideraron los días totales de insecticida y herbicida en el año estuvieron significativamente asociados con el incremento de la disnea pero solamente en los niveles de aplicación más elevados (por ejemplo, más de 60 días por año). No encontramos relación de dosis-respuesta significativa para las clases químicas de interés *a priori*, lo que sugiere que solamente los pesticidas específicos contribuyen a la disnea y la utilización más asidua de los otros puede atenuar el efecto en estas mediciones resumidas.

Nuestros resultados son acordes con aquellos señalados para el paraquat [10,11], los organofosforados y los carbamatos [17,21] y la aplicación de químicos para el ganado [14], pero sugieren un papel independiente para los herbicidas específicos, no descrito previamente. Tres insecticidas organofosforados (malathion, chlorpyrifos y parathion) fueron vinculados con aumento de la disnea; la asociación más fuerte y concluyente fue para el parathion. Los insecticidas carbamato, en primer lugar carbofuran, se relacionaron con asma en un estudio anterior de granjeros [21]; nosotros observamos incremento de la disnea con carbaryl, pero no con carbofuran. Los funguicidas han sido ya descritos como agentes causales en el asma ocupacional, pero sólo encontramos aumento de la disnea con el metalxyl y no con otros cuatro funguicidas. Este hallazgo puede obedecer al uso poco frecuente de estos pesticidas en nuestro estudio; no estuvimos en condiciones de evaluar tendencias de dosis-respuesta por la baja frecuencia en la utilización (menos de 5 días). Las piretrinas y los piretroides han sido identificados como tóxicos respiratorios [8,9] [16].

Nuestros análisis indicaron que la permetrina afectó las aves pero no los cultivos. Esto puede ser resultado de las distintas presentaciones de los productos para animales y cosechas, o de la confusión que deriva de la exposición animal residual a estos agentes; nuestros datos, de carácter transversal, resultaron insuficientes para indagar en este aspecto. Como Sprince y col. [14], encontramos aumento de los síntomas respiratorios asociados con pesticidas del ganado. La comparación de nuestros hallazgos para la aplicación por medio aéreo de estos químicos con los del estudio reciente de Jones y col.

[15] es compleja. La razón es que mientras nosotros observamos mayor disnea entre individuos que emplean este método, vimos incremento de la disnea con la mayoría de los otros métodos. Desde que los granjeros los aplican por medio de una gran variedad de procedimientos, la evaluación del impacto de los pesticidas individuales puede ser más apropiada que la consideración del método independiente del pesticida utilizado. Nuestros datos no contenían información sobre la aplicación específica de pesticida.

La mayor sorpresa de nuestros hallazgos fue la asociación de los herbicidas, junto con el paraquat, con la disnea. Los efectos del paraquat sobre la función respiratoria han sido estudiados en detalle [10,11], pero la participación de otros herbicidas no había sido informada. Pese a que no observamos aumento de la fatiga con todos los herbicidas, 11 tuvieron tendencias significativas a la dosis-respuesta. EPTC, paraquat y herbicida de petróleo condicionaron incrementos de 30% en el riesgo de padecer broncoespasmo/riesgo de no padecerlo, con mayor prevalencia de disnea cuando existía utilización más frecuente de herbicidas. Nosotros controlamos para exposición simultánea potencial a los pesticidas en nuestros modelos utilizando información de un manual de referencia de cultivos [22]; sin embargo, estos datos pueden no reflejar enteramente las prácticas del campo.

Nuestros análisis comparten algunas de las limitaciones de estudios anteriores. Las características de los productos pesticidas, los tipos de exposición en las poblaciones estudiadas y la exposición simultánea a varios agentes influyen sobre el diseño del estudio y la interpretación de resultados. Analizaré a continuación estas dificultades para dilucidar los efectos de los pesticidas sobre el cuadro respiratorio a través del ejemplo de nuestro estudio y sugeriré algunas estrategias para desarrollar en próximos trabajos.

Si bien nuestro estudio se encontraba entre los primeros en identificar asociaciones individuales de pesticidas con síntomas respiratorios entre trabajadores rurales, no podemos saber exactamente si a tales asociaciones han contribuido el propio pesticida o alguno de los componentes de la presentación comercial. Los pesticidas se venden como productos que contienen una nequeña

fracción de ingrediente pesticida activo y «otros ingredientes» que componen el resto del producto; éstos son señalados como información confidencial del negocio, no disponible públicamente. Estos otros ingredientes pueden incluir desde solventes (por ejemplo, benceno, destilados de petróleo) a polvos (por ejemplo, corcho) con su contribución relativa al producto y su alteración más allá de su vida útil [23,24]. De este modo, mientras que la literatura toxicológica sobre los ingredientes activos puede no sugerir efectos respiratorios en seres humanos, otras características de los productos pesticidas pueden ser un factor común de todos los productos que estuvieron asociados con la disnea. No poseemos datos que evalúen el impacto de la fórmula química en forma directa; además, observamos que individuos que informaron el empleo de solventes como aditivos de pesticida han incrementado la fatiga cuando se los comparó con aquellos que no lo hacían. Al identificar poblaciones de riesgo de elevada exposición a pesticidas, hay dos grupos que sobresalen: los trabajadores de la industria de los pesticidas y los que son responsables de su aplicación. Los primeros posiblemente tienen el más alto potencial de exposición porque, aunque manipulan un número limitado de ingredientes activos, éstos no están diluidos y lo deben efectuar en forma diaria; en tanto, los trabajadores rurales se exponen a una variedad más amplia de productos pesticidas, pero con menor frecuencia. Los fabricantes pueden ser menos proclives a estar en contacto con pesticidas, ya que la mayoría de estos químicos se produce en sistemas cerrados; por el contrario, los sujetos encargados de aplicarlos se exponen a un contacto mayor, ya que deben mezclar y posteriormente aplicar los pesticidas a sus cosechas y animales. A través del estudio de una población rural hemos podido comparar el impacto sobre la salud de un amplio número de pesticidas en las concentraciones en que se encuentran libres en el medio ambiente. Como los granjeros interactúan con varios tóxicos respiratorios, incluyendo polvos de animales y de granos, que pueden ser mucho más comunes que las circunstancias de contacto con los pesticidas, son necesarias extensas muestras poblacionales para explorar los efectos independientes de éstos. Entre los individuos participantes del AHS, los trabajadores rurales utilizan estos productos en un promedio de diez días al año, mientras que los animales trabajan junto a ellos a diario [19,25]. Aun con este bajo índice de exposición anual, hemos sido capaces de identificar asociaciones independientes con ambos, pesticidas y animales [25], debido al gran tamaño de nuestra muestra y a la heterogeneidad de las actividades rurales de los individuos participantes.

Los estudios transversales de síntomas respiratorios entre trabajadores rurales pueden subestimar el efecto de exposición cuando los individuos se apartan por su cuenta del contacto con los irritantes. Ciertos cambios en las actividades de los granjeros fueron asociados con la reducción en la función pulmonar y el deterioro de los síntomas respiratorios en trabajadores procesadores de granos y cuidadores de cerdos en el Norte de Europa [26,27]. Radon y colaboradores [28] examinaron ocho estudios de cohorte ocupacionales de efectos sobre la salud respiratoria y vieron que individuos con bronquitis crónica al momento del ingreso al estudio tenían un 23% más de posibilidades de dejar el lugar de trabajo comparados con trabajadores que no la padecían. Prescindir de los estudios de cohortes originará una subestimación de los efectos de exposición a largo plazo si estos individuos no son seguidos en el tiempo.

La gente que habita en el campo tiende a ser más saludable que la población general debido a sus bajos índices del hábito de fumar y a los altos niveles de actividad física [29]. No obstante, la proporción de disnea entre los trabajadores rurales es más elevada que en la población general [19,30]. Nuestro estudio, así como otros sobre los síntomas respiratorios de trabajadores rurales, no incluyó una población de sujetos no expuestos como control. La muestra fue lo suficientemente extensa como para reconocer a los individuos que no tenían contacto con todos los agentes de interés; sin embargo, no hubo una muestra de individuos que no hayan tenido al menos alguna exposición potencial a tóxicos respiratorios durante su experiencia de vida rural. Esta opción conservadora de un grupo referente interno puede subestimar el impacto de la exposición, particularmente si se lo compara con la población general, que tiene índices más bajos de disnea y, presumiblemente, menor exposición. La observación de asociaciones significativas entre pesticidas y disnea en una población sana autoseleccionada sugiere que otros grupos menos saludables de la población pueden estar involucrados en las mismas o, posiblemente, mayores proporciones. Sin

embargo, esta exposición es de tipo laboral y puede no reflejar el verdadero impacto del contacto domiciliario a los pesticidas, particularmente en los residuos de polvos y alimentos.

El estudio de pesticidas y sus efectos sobre la salud del sistema respiratorio es relativamente nuevo. Para evaluar si los pesticidas producen efectos sobre ésta, los ensayos futuros necesitarán ser longitudinales, obtener registros de exposición prospectivos y una información más amplia sobre todos los aspectos del estado de la función pulmonar. Este tipo de análisis con seguimientos prolongados permitirá no solamente identificar los pesticidas individuales sino también evaluar la interacción entre la exposición de los granjeros y la capacidad para reconocer la falta de seguimiento debida a los efectos sobre la condición respiratoria. Las mediciones del grado de exposición permitirán identificar pesticidas específicos o sus componentes y ayudarán a reducir los errores de clasificación referidos a la exposición. La literatura disponible sobre estos agentes y sus efectos respiratorios ha considerado un número de registros que incluyeron a los síntomas [11,17,19], la función pulmonar y otros aspectos clínicos [10,11,15,21,31], y la enfermedad respiratoria [11,21]. Los síntomas pueden proveer mejor relación de corto plazo con la exposición habitual, pero la función pulmonar aporta indicación más sólida orientada al potencial deterioro a largo plazo. Mientras que cada entidad describe algún aspecto de la función respiratoria, ninguno de los estudios contribuye con un cuadro comprensible al impacto potencial de los pesticidas sobre la salud del aparato respiratorio.

La atopia influye en la respuesta de los granjeros a algunos, pero no a todos, los tóxicos respiratorios [32]. En nuestro estudio, no vimos respuesta diferencial de esta patología con la mayoría de los pesticidas; sin embargo, para tres inhibidores de la acetil colinesterasa (benomyl, fonofos, y malathion) nuestros resultados fueron orientadores de una respuesta más marcada entre los individuos atópicos. Malathion ha sido asociado con mayor riesgo de sensibilidad al *D. pteronyssinus* en etíopes [17]. Las mediciones del estado de hipersensibilidad favorecerán la investigación para dilucidar si los individuos atópicos son más susceptibles a los pesticidas y ayudar a develar los mecanismos subyacentes.

Los pesticidas pueden contribuir a los síntomas respiratorios en adultos. Nuestros análisis permitieron individualizar químicos asociados con la disnea independientemente de otros agentes comunes en el campo. Con el fin de profundizar estos estudios a partir de este trabajo, se necesitan ensayos longitudinales, reunir datos integrales e información sobre la enfermedad, control sobre la falta de seguimiento, y obtener registros de exposición previa a las mediciones del trabajo en curso. Dado el extendido uso de pesticidas alrededor del mundo, la comprensión de sus efectos sobre la salud es un desafío clave para la salud pública.

BIBLIOGRAFIA

1. Weiner, A., Bronchial Asthma due to the organic phosphate insecticides. *Annals of Allergy*, 1961. 19: p. 397-401.
2. Bryant, D.H., Asthma due to insecticide sensitivity. *Aust N Z J Med*, 1985. 15(1): p. 66-8.
3. Deschamps, D., F. Questel, F.J. Baud, P. Gervais, and S. Dally, Persistent asthma after acute inhalation of organophosphate insecticide. *Lancet*, 1994. 344(8938): p. 1712.
4. Royce, S., P. Wald, D. Sheppard, and J. Balmes, Occupational asthma in a pesticides manufacturing worker. *Chest*, 1993. 103(1): p. 295-6.
5. Draper, A., P. Cullinan, C. Campbell, M. Jones, and A. Newman Taylor, Occupational asthma from fungicides fluazinam and chlorothalonil. *Occup Environ Med*, 2003. 60(1): p. 76-7.
6. Honda, I., H. Kohrogi, M. Ando, S. Araki, T. Ueno, M. Futatsuka, and A. Ueda, Occupational Asthma Induced By the Fungicide Tetrachloroisophthalonitrile. *Thorax*, 1992. 47(9): p. 760-761.
7. Cone, J.E., L. Wugofski, J.R. Balmes, R. Das, R. Bowler, G. Alexeeff, and D. Shusterman, Persistent respiratory health effects after a metam sodium pesticide spill. *Chest*, 1994. 106(2): p. 500-8.
8. Newton, J.G. and A.B. Breslin, Asthmatic reactions to a commonly used aerosol insect killer. *Med J Aust*, 1983. 1(8): p. 378-80.
9. Salome, C.M., G.B. Marks, P. Savides, W. Xuan, and A.J. Woolcock, The effect of insecticide aerosols on lung function, airway responsiveness and symptoms in asthmatic subjects. *Eur Respir J*, 2000. 16(1): p. 38-43.
10. Dalvie, M.A., N. White, R. Raine, J.F. Myers, J. London, M. Thompson, and D.C. Christiani, Long-term respiratory health

- effects of the herbicide, paraquat, among workers in the Western Cape. *Occup Environ Med*, 1999. 56(6): p. 391-6.
11. Castro-Gutierrez, N., R. McConnell, K. Andersson, F. Pacheco-Anton, and C. Hogstedt, Respiratory symptoms, spirometry and chronic occupational paraquat exposure. *Scand J Work Environ Health*, 1997. 23(6): p. 421-7.
 12. Ohayo-Mitoko, G.J.A., H. Kromhout, J.M. Simwa, J.S.M. Boleij, and D. Heederik, Self reported symptoms and inhibition of acetylcholinesterase activity among Kenyan agricultural workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 2000. 57(3): p. 195-200.
 13. Wilkins, J.R., 3rd, H.L. Engelhardt, S.M. Rublaitus, J.M. Crawford, J.L. Fisher, and T.L. Bean, Prevalence of chronic respiratory symptoms among Ohio cash grain farmers. *Am J Ind Med*, 1999. 35(2): p. 150-63.
 14. Sprince, N.L., M.Q. Lewis, P.S. Whitten, S.J. Reynolds, and C. Zwerling, Respiratory symptoms: associations with pesticides, silos, and animal confinement in the Iowa Farm Family Health and Hazard Surveillance Project. *Am J Ind Med*, 2000. 38(4): p. 455-62.
 15. Jones, S.M., A.W. Burks, H.J. Spencer, S. Lensing, P.K. Roberson, J. Gandy, and R.M. Helm, Occupational asthma symptoms and respiratory function among aerial pesticide applicators. *Am J Ind Med*, 2003. 43(4): p. 407-17.
 16. Zhang, L.X., D.A. Enarson, G.X. He, B. Li, and M. Chan-Yeung, Occupational and environmental risk factors for respiratory symptoms in rural Beijing, China. *European Respiratory Journal*, 2002. 20(6): p. 1525- 1531.
 17. Yemaneberhan, H., Z. Bekele, A. Venn, S. Lewis, E. Parry, and J. Britton, Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet*, 1997. 350(9071): p. 85-90.
 18. Senthilselvan, A., Y. Chen, and J.A. Dosman, Predictors of asthma and wheezing in adults. Grain farming, sex, and smoking. *Am Rev Respir Dis*, 1993. 148(3): p. 667-70.
 19. Hoppin, J.A., D.M. Umbach, S.J. London, M.C.R. Alavanja, and D.P. Sandler, Chemical predictors of wheeze among farmer pesticide applicators in the agricultural health study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002. 165(5): p. 683-689.
 20. Alavanja, M.C., D.P. Sandler, S.B. McMaster, S.H. Zahm, C.J. McDonnell, C.F. Lynch, M. Pennybacker, N. Rothman, M. Dosemeci, A.E. Bond, and A. Blair, The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*, 1996. 104(4): p. 362-9.
 21. Senthilselvan, A., H.H. McDuffie, and J.A. Dosman, Association of Asthma With Use of Pesticides - Results of a Cross-Sectional Survey of Farmers. *American Review of Respiratory Disease*, 1992. 146(4): p. 884-887.
 22. Crop Protection Reference. 11th ed. 1995, New York: C&P Press.
 23. (USEPA), Lists of Other (Inert) Pesticide Ingredients. 2003, Office of Pesticide Programs, United States Environmental Protection Agency.
 24. Petrelli, G., G. Siepi, L. Miligi, and P. Vineis, Solvents in pesticides. *Scand J Work Environ Health*, 1993. 19(1): p. 63-5.
 25. Hoppin, J.A., D.M. Umbach, S.J. London, M.C.R. Alavanja, and D.P. Sandler, Animal production and wheeze in the Agricultural Health Study: interactions with atopy, asthma, and smoking. *Occup Environ Med*, 2003. 60(8): p. 3e-.
 26. Post, W., D. Heederik, and R. Houba, Decline in lung function related to exposure and selection processes among workers in the grain processing and animal feed industry. *Occup Environ Med*, 1998. 55(5): p. 349-55.
 27. Vogelzang, P.F., J.W. van der Gulden, M.J. Tielen, H. Folgering, and C.P. van Schayck, Health-based selection for asthma, but not for chronic bronchitis, in pig farmers: an evidence-based hypothesis. *Eur Respir J*, 1999. 13(1): p. 187-9.
 28. Radon, K., M. Goldberg, and M. Becklake, Healthy worker effect in cohort studies on chronic bronchitis. *Scand J Work Environ Health*, 2002. 28(5): p. 328-32.
 29. Blair, A., H. Malke, K.P. Cantor, L. Burmeister, and K. Wiklund, Cancer among farmers. A review. *Scand J Work Environ Health*, 1985. 11(6): p. 397- 407.
 30. Mannino, D.M., Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of Internal Medicine*, 2000. 160(11): p. 1683-9.
 31. Konieczny, B., S. Kossmann, and M. Makuch. 1999. Impaired respiratory muscle function in chemical plant workers producing chlorfenvinphos. *Ann Agric Environ Med* 6(1):21-5.
 32. Schenker, M. B., D. Christiani, Y. Cormier, H. Dimich-Ward, G. Doekes, J. Dosman, J. Douwes, K. Dowling, D. Enarson, F. Green, D. Heederik, K. Husman, S. Kennedy, G. Kullman, Y. Lacasse, B. Lawson, P. Malmberg, J. May, S. McCurdy, J. Merchant, J. Myers, M. Nieuwenhuijsen, S. Olenchock, C. Saiki, D. Schwartz, J. Seiber, P. Thorne, G. Wagner, N. White, X. P. Xu, and M. Chan- Yeung. 1998. Respiratory health hazards in agriculture. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 158(5):S1-S76.

EFFECTOS DE LA NIFEDIPINA CENTRO-CUBIERTO Y EL CAPTOPRIL SOBRE LA PRESION DEL PULSO EN EL PACIENTE HIPERTENSO OBESO



Autor:
Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra
Columnista Experto de SIIC

Institucion:
Clínica de hipertensión arterial del Hospital General de Ticomán SSDF, México DF, México

La hipertensión arterial (HTA) es la enfermedad crónica más frecuente en México y afecta al 30.7% de la población. El sobrepeso de asocia estrechamente con aumento de las cifras tensionales, en particular la obesidad central con aumento de la grasa visceral; de hecho, la Encuesta Nacional de Salud 2000 mostró que el 46.1% de los mexicanos con índice de masa corporal > 30, y más del 50% de los varones con circunferencia abdominal > 105 cm, padecen hipertensión. A su vez, la reducción de peso (incluso reducciones mínimas) se acompaña de disminución de las cifras de presión arterial.¹ Hay varios nexos fisiopatológicos que explican esta asociación. Es bien conocido que el paciente obeso presenta hiperactividad del sistema nervioso simpático y el eje renina- angiotensina aldosterona que acompaña a la resistencia a la insulina observada en estos pacientes. Los cambios neurohumorales del obeso también pueden obedecer a la resistencia a la leptina que presentan estos sujetos; además de la hiperactividad simpática, el incremento en la leptina circulante estimula al sistema renina angiotensina (figura 1). En el momento actual existe controversia sobre la causa de esta hiperactividad simpática.^{2,3}

Figura 1

En estos pacientes, según informes, también se producen alteraciones en la hemodinámica renal, al parecer mediadas por actividad de los nervios simpáticos renales, estimulación en la secreción de renina y mayor actividad de endotelina; de hecho, está bien demostrado que el paciente obeso hipertenso cursa con niveles de endotelina más elevados que el hipertenso no obeso y que los sujetos normotensos.⁴

Nuestro grupo ha utilizado la automedición como una opción en el manejo global del paciente hipertenso, con la modalidad "a préstamo"; esto es, una vez que se ha adiestrado al enfermo sobre la forma adecuada de medir la presión arterial y el uso del aparato, se le presta un esfigmomanómetro portátil semiautomático por un tiempo predeterminado, durante el cual el sujeto realiza mediciones frecuentes de la presión arterial y lleva un registro, que brinda información sobre los valores presentados en ese lapso.⁵

Recientemente se estableció que la presión del pulso (diferencia entre sistólica y diastólica) es un factor de riesgo independiente para enfermedades coronarias cuando alcanza cifras por encima de 60 mm Hg. Esta presión del pulso presenta, en sujetos sanos, ritmo circadiano, con descenso paulatino hasta la noche. En algunos estudios se observó que la terapia antihipertensiva puede no disminuir la presión de pulso, pero sí la presión media.⁶

La nifedipina en sus formulaciones de liberación retardada se ha utilizado con éxito en el manejo de la hipertensión arterial. Nuestro grupo la ha utilizado con éxito en el manejo de la HTA, con reducción no sólo de las cifras sistólicas, sino también de la presión del pulso.⁷ Se ha informado que las dihidropiridinas evitan los efectos vasoconstrictores de la endotelina; nuestro grupo las ha utilizado con éxito en el manejo de pacientes obesos: además de control antihipertensivo, se registró mejoría de la sensibilidad a la insulina.⁸

El captopril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. A dosis de 25 mg 2 veces al

día es eficaz en el manejo del paciente hipertenso.⁹

El propósito del presente estudio es comparar, mediante el modelo de automedición a préstamo, el efecto durante 24 horas sobre la presión sistólica y del pulso, y la tolerabilidad de la nifedipina centro-cubierto (NCC) con la del captopril en pacientes hipertensos obesos.

Material y método

En este estudio clínico se incluyeron 30 pacientes hipertensos (diagnóstico de hipertensión realizado en un período previo mayor de 6 meses) obesos (índice de masa corporal superior a 30), quienes después de un período de lavado de 2 semanas y de ser adiestrados en la toma de la presión arterial, procedieron a la automedición de la presión arterial con el modelo a préstamo, utilizando el equipo OMRON HEM-712C validado. Los pacientes registraron las cifras de presión arterial en su casa por triplicado al despertar (después de miccionar), antes de cada comida y al acostarse, durante 3 días, en la forma de registro que se muestra en la figura 1.

Se consideró el diagnóstico de hipertensión arterial para este estudio, cuando el promedio de los registros en consultorio así como los resultados de la automedición arrojaron cifras de presión arterial sistólica y diastólica superiores a 140 mm Hg y 90 mm Hg, respectivamente.

Una vez que el diagnóstico de hipertensión arterial fue confirmado tanto por automedición como por registros en consultorio, los pacientes iniciaron manejo antihipertensivo con 30 mg de NCC una vez al día, durante un período de 2 meses, al cabo del cual se realizó un nuevo procedimiento en la misma forma, registrando una vez más la presencia de fenómenos secundarios y comparando con los registros obtenidos en el consultorio.

En la siguiente fase, los pacientes recibieron captopril 25 mg 2 veces al día, durante 2 meses, cuando se realizó un nuevo AMPA en todos los pacientes, se evaluó el control antihipertensivo y su comportamiento durante el día.

Se excluyeron pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: insuficiencia cardíaca, hepática (aminotransferasas séricas aumentadas a más del doble de su límite superior normal) o renal (creatinina > 2.5 mg/dl); evento coronario agudo o enfermedad vascular cerebral en los últimos 6 meses; hipertensión secundaria, maligna o cifras \geq 220 mm Hg de presión sistólica previas a la fase de lavado; evidencia de valvulopatía, bloqueo aurículo-ventricular o arritmia cardíaca; historia de abuso de alcohol o drogas psicotrópicas; pacientes que tomaban más de un fármaco antihipertensivo previo a la fase de lavado, o con diabetes mellitus descontrolada (glucemia \geq 250 mg/dl), historia de intolerancia a dihidropiridinas o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

La seguridad y tolerancia se evaluaron con un seguimiento clínico cuidadoso, monitorizando la presencia de eventos secundarios en cada entrevista, así como por las observaciones anotadas por los pacientes en la hoja de registro ambulatorio de la presión arterial, evaluándose tanto en su intensidad, como en su posible relación con el medicamento.

Los medicamentos no permitidos durante el estudio fueron: cualquier otro agente antihipertensivo, antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminoxidasa y cualquier fármaco de investigación en los últimos 30 días.

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar; el análisis estadístico se realizó con ANOVA y se consideraron como significativos valores de $p < 0.05$. El estudio se realizó con la aprobación del comité de investigación de nuestro hospital, de acuerdo con la declaración de Helsinki. Los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de ser incluidos e iniciar el período de lavado.

Resultados

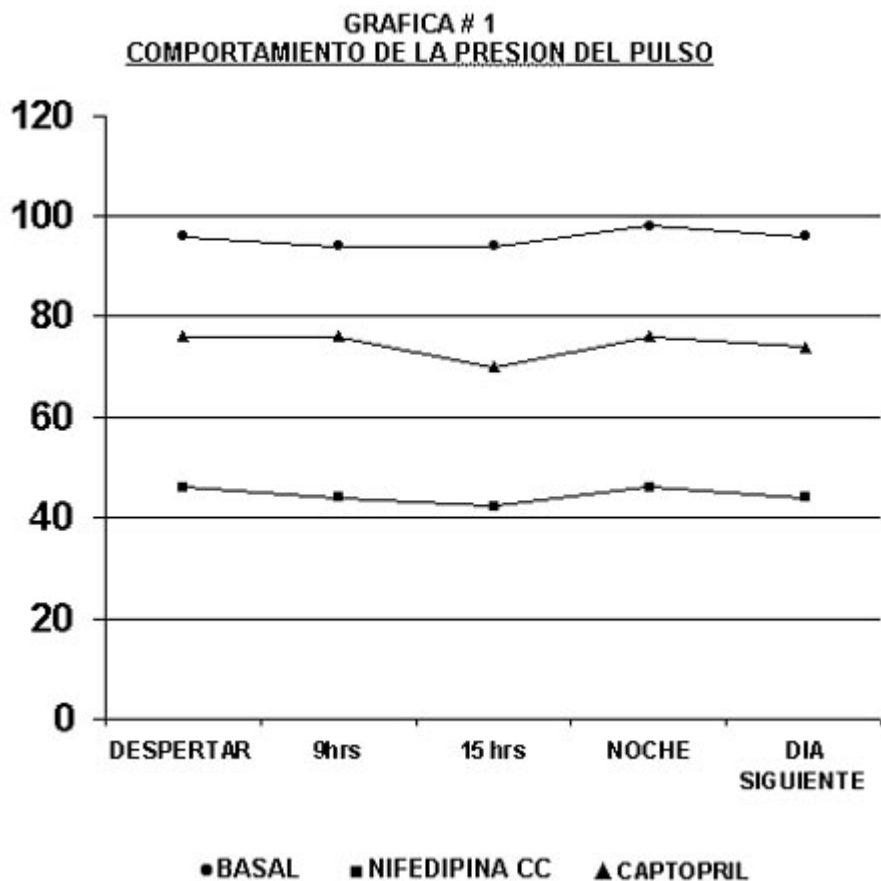
Las características basales de estos pacientes se muestran en el cuadro 1.

CUADRO # 1 **CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.**

EDAD.	54 ± 10 años
SEXO (M/F).	11/19
INDICE DE MASA CORPORAL	35 ± 5 mm Hg

Los 30 participantes presentaron disminución significativa de la presión sistólica tanto en el consultorio (188/92 a 132/86 mm Hg; $p < 0.001$) como por automedición ($p < 0.001$) a los 2 meses de tratamiento con NCC. El efecto antihipertensivo se mantuvo en forma uniforme durante las 24 horas, incluida la medición previa a la siguiente toma. Cuando se cambió a captopril, la presión se incrementó a 152/81 mm Hg ($p > 0.05$ con la basal), también en forma uniforme durante las 24 horas.

En lo que se refiere a la presión del pulso, se observó disminución significativa con la dihidropiridina, (96 ± 9 a 46 ± 6 mm Hg; $p < 0.001$) la cual también permaneció controlada durante todo el día. Al cambiar a captopril la presión del pulso aumentó a 76 mm Hg ($p > 0.05$) (gráfico 1).



Ningún paciente presentó cambios en la frecuencia cardiaca.

Una paciente presentó edema de miembros inferiores que no ameritó suspender el tratamiento; fue considerado leve y relacionado con el uso de nifedipina.

Una paciente femenina presentó tos con el uso de captopril.

Discusión

En este estudio encontramos que la NCC es más eficaz que el captopril en el control de la presión del pulso en sujetos obesos con hipertensión arterial; ofrece un efecto terapéutico adecuado durante las 24 horas, con un efecto antihipertensivo que se mantiene hasta la siguiente toma.

El diseño del estudio, con registros de presión arterial con un equipo semiautomático validado, sencillo de usar y fácil de leer,⁵ efectuados por el paciente en su casa sin intervención del investigador, nos permite disponer de información veraz y confiable para realizar un análisis imparcial y fidedigno de los resultados, aunque no se trate de un estudio ciego.

El uso de la dihidropiridina logró mantener las cifras de presión del pulso por debajo del límite máximo permitido (60 mm Hg) con una sola toma diaria, lo cual llama la atención ya que solamente el 30% de los sujetos se controlan con monoterapia; el mismo control se logró en el estudio INSIGHT.¹⁰ La reducción de la presión del pulso se debió a un importante efecto sobre la presión sistólica del antagonista del calcio, sin reducción significativa de las cifras diastólicas. Por otra parte, el captopril, aunque redujo los valores de presión sistólica, mostró mayor reducción de

las cifras diastólicas, lo cual amplió la diferencia entre ellas. Todo esto explica la mayor reducción de la presión del pulso con la nifedipina.

La presencia de fenómenos secundarios con los 2 agentes fue baja. Tanto el edema pretibial como la cefalea se han informado en hasta un 25% de los pacientes que reciben dihidropiridinas; nosotros encontramos el edema pretibial en un sujeto (3.3%), pero ello puede deberse a que esta preparación de la nifedipina no alcanza concentraciones séricas elevadas del medicamento en forma brusca. Por otra parte, la frecuencia de fenómenos secundarios con captopril también fue menor de lo esperado.⁹

La automedición de la presión arterial por el paciente en su casa, además de permitirnos conocer si el control antihipertensivo se sostiene las 24 horas, ofrece ventajas adicionales; recientemente se informó que los valores de presión sistólica registrados por el paciente en su casa tienen mayor poder predictivo sobre la mortalidad cardiovascular que los obtenidos en el consultorio,¹¹ por lo que el seguimiento de estos pacientes con automedición puede tener connotaciones pronósticas. Es conveniente aclarar que los registros de presión arterial realizados en el consultorio durante el adiestramiento de los pacientes con ambos equipos dieron cifras muy similares (con diferencia de 2 a 4 mm Hg entre ellos).

El manejo del paciente obeso idealmente se debería realizar con un fármaco que inhiba la actividad simpática (como un bloqueador beta). Desgraciadamente, estos fármacos fomentan ganancia de peso y, desde el punto de vista hemodinámico, aumentan la poscarga en sujetos que por su obesidad tienen aumento de la precarga, por lo que pueden comprometer la función cardíaca;¹² por ello se ha postulado que el uso de inhibidores de ECA o antagonistas del calcio son medicamentos más adecuados para estos pacientes por su efecto vasodilatador (que reduce la poscarga). Es importante señalar que esta presentación de nifedipina no provoca descarga simpática refleja.¹³

En conclusión, nuestros resultados apoyan el uso de la NCC como un fármaco de primera línea en el manejo de pacientes obesos hipertensos, con eficaz actividad antihipertensiva que se mantiene durante las 24 horas y mayor efecto sobre la presión del pulso que el captopril.

BIBLIOGRAFIA

1. Velásquez o. Rosas M. Lara A. Pastelín F. Attie F. Tapia R. Hipertensión arterial en México, Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. Arch Cardiol Mex 2002;72:71-84.
2. Murria E. Rumantir M. Wiesner G. Kaye D. Hastings J. Lambert G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. Am j Hypertens 2001;14:304s- 309s.
3. Suter PM. Locher R. Hasler E. Vetter W. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension. Am J Hypertens 1998;11:1035-1311.
4. Higashi Y. Sasaki S. Nakagawa K. Matsuura H. Chayama K. Oshima T. Effect of obesity on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in normotensive individuals and patients with essential hypertension Am J hypertension 2001;14:1038-1045.
5. Rubio AF. Momentos clave en la valoración del paciente hipertenso. Medicina Universitaria 1999;1:125-128.
6. Franklin S. Systolic, Diastolic, Mean or pulse pressure. In Weber MA. Hypertension Medicine. Humana press 1ª Ed New Jersey, 2001. 121-129.
7. Rubio AF. Rodríguez L. Vargas G. Lozano JJ. Narváez JL. Eficacia y seguridad de la nifedipina centro cubierto en el paciente con hipertensión sistólica aislada. Evaluación del control antihipertensivo durante 24 horas sobre la presión sistólica y del pulso usando el modelo de automedición a prestamo. Rev Mex Aterosc Prev Cardiovasc 2002;5:3-8.
8. Rubio AF. Lozano JJ. Vargas G. Y cols. Eficacia de la nitrendipina en pacientes obesos hipertensos. Rev Fac Med UNAM 1998;41:191-193.
9. Hohage H. Rahn KH. Principles of drug therapy: Antihypertensive agents. En Zanchetti A. Hypertension. London, 2001. 145-176.
10. Brown MJ. Palmer CR. Castaigne A. Et als. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine Gits study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000;356:366-372.

11. Ohkubo T. Imai Y, Tsuji I. Y cols. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement. A population-based observation in Ohasama Japan. *J Hypertens* 1998;16:971-975.
 12. Messerli F Hipertensión en poblaciones especiales. *Med Clin Nort Am (edición Mexicana)* 1997;6:1317-1325.
 13. Champlain J. Karas M. Nguyen P. Y cols. Different effects of nifedipine and amlodipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients. *J hypertens* 1998;16:1357-1369.
-

Trabajos Distinguidos, Serie Clínica Médica,
integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada