

Expertos Invitados

EFFECTIVIDAD Y CALIDAD DE LA ATENCIÓN SANITARIA MEDIDA A TRAVÉS DE LA MORTALIDAD EVITABLE

Dr. Daniel Bautista Rentero
Columnista Experto de SIIC

Institucion:
Hospital Universitario "Dr. Peset" de Valencia y Universitat de
València, Valencia, España

Introducción

En ausencia de servicios de salud, la mortalidad estaría determinada por factores sociales, medioambientales y genéticos. Los servicios de salud, a través de las actividades preventivas y terapéuticas, y los gobiernos, a través de políticas legislativas, modifican la influencia de algunos de estos factores con el objetivo de reducir la mortalidad. Para algunas enfermedades, el conocimiento médico está suficientemente adelantado como para evitar casi todas las muertes en determinados grupos de edad. Sin embargo, para que tales muertes sean evitadas es necesaria una acción oportuna; la observación de un número apreciable de desenlaces fatales sugiere que tal acción no ha sido tomada. Pueden identificarse enfermedades en las cuales la educación sanitaria, la inmunización, la continuidad de la atención, el tratamiento médico o quirúrgico así como otros aspectos particulares de los sistemas de atención sanitaria son importantes con el fin de evitar muertes innecesarias.

A finales de la década de los ochenta, Holland y un grupo de investigadores, en representación de los países miembros de la Unión Europea, elaboraron una serie de atlas^{1,2} que examinan la mortalidad evitable (ME) debida a una selección de 17 grupos de enfermedades. Tres de estas causas de mortalidad (cáncer pulmonar, cirrosis y los accidentes de vehículos de motor) pueden ser predominantemente susceptibles de prevención primaria a nivel nacional, por lo que se denominaron indicadores de política nacional de salud (IPNS). Para las otras enfermedades, los servicios de salud pueden proporcionar tratamiento eficaz y prevención primaria o secundaria; como consecuencia, recibieron el nombre de indicadores de asistencia médica (IAME).

Los niveles bajos de mortalidad por causas evitables que en la actualidad predominan en los países industrializados probablemente reflejan, por lo menos en parte, el aumento de la efectividad de los servicios de salud.³⁻⁶ En las últimas décadas, las tasas de ME han descendido de manera más pronunciada que las tasas de mortalidad por causas no evitables en Cataluña⁷ y en el conjunto de España,⁸ apreciándose un mayor descenso de la mortalidad asociada a IAME que la debida a IPNS.⁹ Asimismo, en la Comunidad Valenciana, la mortalidad no evitable ha experimentado una reducción menos marcada que la ME (lista de Holland), debido a la disminución de la mortalidad por IAME,³ especialmente, de las enfermedades hipertensivas y cerebrovasculares y de la tuberculosis.¹⁰ Estos hechos constituyen evidencias a favor de que las causas de ME son indicadores sensibles a la cantidad y calidad de la atención sanitaria.

El análisis de la mortalidad hospitalaria aparece, al menos potencialmente, como un valioso instrumento para la planificación y la gestión de los propios hospitales.

Mediante la aplicación del análisis de la ME en el hospital, se pueden poner de manifiesto distintos aspectos de la efectividad de los servicios sanitarios.^{7,11,12} Por ello, el presente estudio se ha llevado a cabo con el objetivo de (a) describir la ME ocurrida en los hospitales públicos de la

Comunidad Valenciana durante el período 1994-95, utilizando el listado de IAME de Holland, así como (b) identificar los factores que condicionan dicha mortalidad.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio epidemiológico respecto a la ME ocurrida durante 1994 y 1995 en los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana para todos los IAME, según la clasificación de Holland (tabla 1).

TABLA 1. Lista de causas de mortalidad evitable seleccionadas. Indicadores de asistencia médica de la clasificación de Holland.

Categoría de IAME	Rango de edad	Código CIE-9
Tuberculosis	5-64	010-018, 137
Cáncer de cuello de útero	15-64	180
Cáncer de cuello y cuerpo de útero	15-54	179, 180, 182
Enfermedad de Hodgkin	5-64	201
Enfermedad reumática crónica de corazón	5-44	393-398
Enfermedades respiratorias	1-14	460-519
Asma	5-44	493
Apendicitis	5-64	540-543
Hernia abdominal	5-64	550-553
Colelitiasis y colecistitis	5-64	574-575.19, 576.1
Enfermedad hipertensiva y cerebrovascular	35-64	401-405 430-438
Fiebre tifoidea	5-64	002.0
Tosferina	0-14	033
Tétanos	0-64	037
Sarampión	1-14	055
Osteomielitis y periostitis	1-64	730
Mortalidad maternal y perinatal	Todos < 1 semana	630-676 Todos

Los individuos incluidos en el estudio fueron todos los pacientes dados de alta en 1994 ó 1995 en algún hospital de la red del Servicio Valenciano de Salud, registrados en el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) de la Comunidad Valenciana y cuyo diagnóstico principal estuviese incluido en la lista de IAME.

Las variables obtenidas de la información recogida en el CMBD fueron las siguientes: hospital, codificados del 1 al 20 para mantener la confidencialidad de la información; edad, agrupada en 4 categorías (menores de 18 años, de 18 a 34 años, de 35 a 49 años, y de 50 a 64 años); sexo; financiación (Seguridad Social o a cargo de otros); circunstancias del ingreso (urgente o programado); categoría de IAME, enfermedad del listado de IAME (tabla 1) que figuraba como diagnóstico principal; índice de comorbilidad de Charlson, 13 adaptado por Deyo y colaboradores¹⁴ para su empleo en bases de datos clínico- administrativas que utilicen la CIE-9-MC; número de diagnósticos; número de procedimientos quirúrgicos/obstétricos; días de estancia; y circunstancias del alta (exitus o no), que es la variable respuesta o de desenlace.

Respecto del análisis estadístico, se han calculado las tasas de letalidad por categorías de IAME y en conjunto para cada hospital de la Comunidad Valenciana, así como los intervalos de confianza de 95% (IC 95%). La significación estadística de las comparaciones se ha valorado mediante la prueba chi-cuadrado (χ^2) de Pearson para las variables cualitativas, y la prueba t de Student o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. Se consideraron significativos los valores de p menores de 0.05.

En el análisis multivariante, se ha utilizado la regresión logística no condicional con la finalidad de valorar la influencia de diversos factores sobre la ME, controlando el efecto de posibles variables de confusión o términos de interacción. Los estimadores de los coeficientes de regresión se obtuvieron por máxima verosimilitud. La selección de variables se basó en la comparación de modelos mediante el estadístico de razón de verosimilitudes. Se valoró la significación estadística de los términos de interacción de segundo orden, aplicando el criterio jerárquico, es decir, manteniendo en el modelo sus componentes de orden inferior. Como medidas de asociación, se calcularon los odds ratios (OR)

ajustados tomando el antilogaritmo de los coeficientes del modelo de regresión logística y sus IC 95%.

Resultados

En la tabla 2 se muestra el número de altas que cumplían los criterios de IAME, los casos de ME y la letalidad para cada IAME en los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana.

TABLA 2. **Número de altas, casos de ME y letalidad para cada IAME en los hospitales de la Comunidad Valenciana durante 1994-95.**

IAME	Número de altas (n = 106 540)	Casos (n = 617)	Letalidad (en %)
Enf. de Hodgkin	152	3 (0.5%)	1.97
HTA y ECV	3664	283 (45.9%)	7.72
Tuberculosis	1237	43 (7.0%)	3.47
Colelitiasis	4707	22 (3.6%)	0.47
Cáncer de útero	516	17 (2.8%)	3.29
Maternal-perinatal	68828	*222 (36.0%)	0.32
Hernia abdominal	6913	11 (1.8%)	0.16
Asma	1008	1 (0.2%)	0.09
Enf. Respiratorias	11149	9 (1.5%)	0.08
Apendicitis	7578	3 (0.5%)	0.04
Cardiop.reumática	149	3 (0.5%)	2.01
Enf. infecciosas**	442	0 (0%)	0

* 25 muertes maternas y 197 neonatales. ** Incluye 30 de fiebre tifoidea, 108 tosferina, 6 tétanos, 44 sarampión y 254 osteomielitis. **HTA** y **ECV**, hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular.

De 106.540 altas con criterios de IAME, fallecieron 617 pacientes, por lo que la letalidad global por causas IAME fue de 0.58% (IC 95%: 0.53-0.62). Las causas más frecuentes de ME intrahospitalaria fueron enfermedad hipertensiva y cerebrovascular, con el 46% de los exitus evitables; materno-perinatal, con el 36%; tuberculosis, 7%; colestiasis, 3.6% y cáncer de útero, 2.8%. Las tasas de letalidad más altas correspondieron a enfermedad hipertensiva y cerebrovascular (7.72%), tuberculosis (3.47%) y cáncer de útero (3.3%).

Con el fin de analizar adecuadamente la relación entre la causa de IAME y la circunstancia del alta mediante la prueba χ^2 , se agruparon aquellas causas cuyo número de casos de ME era menor de 5 (apendicitis, enfermedad de Hodgkin, cardiopatía reumática, asma y enfermedades infecciosas) como "otras causas", habiendo diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones de casos, es decir, que la causa de IAME se asoció con la circunstancia del alta de forma estadísticamente significativa ($\chi^2 = 3680.6$; valor $p < 0.001$).

Si analizamos la estancia media en función de los distintos IAME y la circunstancia del alta (tabla 3), se observa que los casos presentaron unas estancias medias mayores que los no casos, excepto para los casos de enfermedad hipertensiva y cerebrovascular, cuyas estancias medias fueron inferiores a las de sus respectivos no casos. Los IAME que presentaron diferencias estadísticamente significativas en las estancias medias fueron el cáncer de útero, la hernia abdominal, la enfermedad hipertensiva y cerebrovascular, y las causas materno-perinatales.

TABLA 3. Comparación mediante la prueba t de las estancias medias entre los casos y no casos según las causas IAME. Hospitales de la Comunidad Valenciana, 1994-95. Media \pm desviación típica.

Categoría de IAME	No casos	Casos	t	Valor p
Tuberculosis	13.95 \pm 13.91	18.60 \pm 19.67	-1.53	0.130
Cáncer de útero	9.50 \pm 9.06	32.59 \pm 41.57	-2.29	0.036
Enfermedad de Hodgkin	12.17 \pm 11.21	21.00 \pm 26.06	-0.59	0.617
Cardiopatía reumática	12.08 \pm 12.01	21.00 \pm 12.53	-1.22	0.342
Enf. Respiratorias	3.44 \pm 3.62	10.56 \pm 15.70	-1.36	0.211
Asma	5.12 \pm 3.88	43.00	—	—
Apendicitis	5.22 \pm 3.94	13.00 \pm 9.54	-1.41	0.293
Hernia abdominal	4.57 \pm 4.63	14.91 \pm 10.90	-3.15	0.010
Colelitiasis y colecistitis	8.39 \pm 8.45	11.27 \pm 16.02	-0.84	0.409
HTA y ECV	11.42 \pm 11.71	8.45 \pm 13.85	3.49	0.001
Enf. Infecciosas	13.36 \pm 14.52	—	—	—
Materno-perinatal	4.65 \pm 4.04	8.78 \pm 16.39	-3.75	<0.001

HTA y ECV, hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular.

En la tabla 4 se muestra la distribución de casos de ME y altas con criterios de IAME, así como sus estancias medias, según los distintos hospitales de la Comunidad Valenciana. Los tres hospitales con mayor número de casos de ME (H18, H1 y H14) sumaron el 44.4% del total de 617 muertes evitables. El hospital H18 presentó 109 casos (17.7% del total de casos de la Comunidad Valenciana) con una estancia media de 8.5 días; el H1 tuvo 84 casos (13.6%) con 11.6 días de estancia media; y el H14, 81 casos (13.1%) y 13.4 días de estancia media de los casos, siendo diferente (en cuanto a la estancia media) de los no casos de forma estadísticamente significativa. Los hospitales que presentaron menor ME fueron H11 y H3, con 12 casos (1.9%) cada uno, y H6 y H10, con 10 casos cada uno.

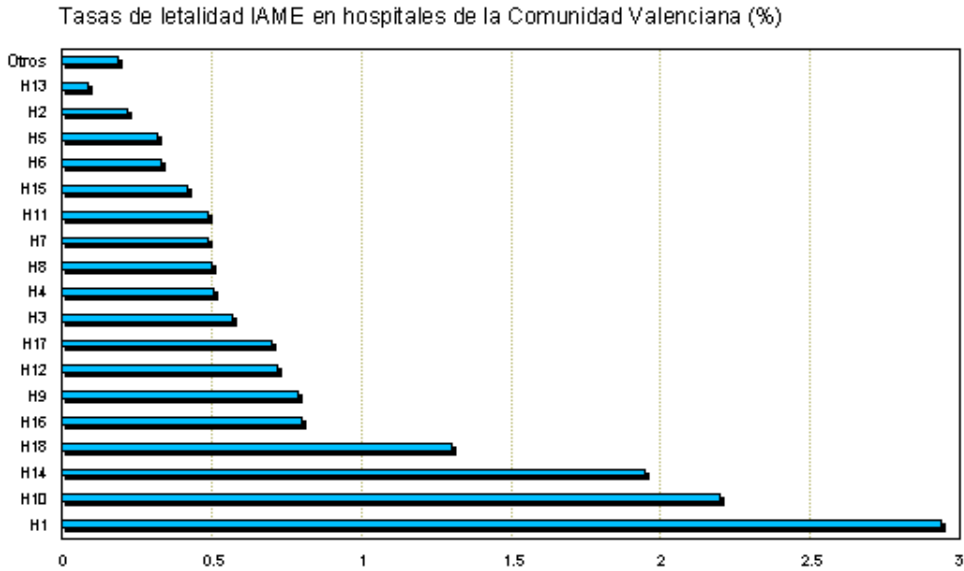
TABLA 4. Número de altas con criterios de IAME, casos de ME (y porcentaje) y estancias medias en los hospitales de la Comunidad Valenciana, 1994-95.

Hospital	Altas IAME (n = 106 540)	Casos (n = 617)	Estancia media \pm DE	
			Casos	No casos
H18	8 336	109 (17.7%)	8.53 \pm 14.5	6.7 \pm 7.6
H1	3 515	84 (13.6%)	11.68 \pm 19.1	9.28 \pm 10.8
H14	4 238	81 (13.1%)	*13.45 \pm 20.7	*4.0 \pm 4.4
H16	5 778	48 (7.8%)	*12.18 \pm 16.6	*5.56 \pm 5.4
H15	9 163	39 (6.3%)	6.51 \pm 11.0	4.77 \pm 4.4
H17	4 100	28 (4.5%)	8.17 \pm 19.6	4.33 \pm 4.3
H7	5 519	27 (4.4%)	7.25 \pm 9.4	5.21 \pm 5.0
H12	3 583	26 (4.2%)	7.53 \pm 9.4	5.0 \pm 6.2
H8	4 642	23 (3.7%)	9.95 \pm 13.9	4.38 \pm 3.9
H4	4 323	22 (3.6%)	6.54 \pm 8.9	4.2 \pm 3.3
H2	7 327	17 (2.8%)	5.41 \pm 5.7	11.0 \pm 13.1
H13	20 010	16 (2.6%)	*32.0 \pm 42.6	*5.3 \pm 4.8
H9	1 992	16 (2.6%)	7.43 \pm 7.3	4.3 \pm 3.6
H5	3 961	14 (2.3%)	6.14 \pm 13.9	4.27 \pm 4.5
H11	2 820	12 (1.9%)	4.75 \pm 3.7	3.86 \pm 2.9
H3	2 109	12 (1.9%)	11.41 \pm 14.4	5.32 \pm 5.7
H6	2 821	10 (1.6%)	*21.22 \pm 19.7	*4.72 \pm 4.7
H10	479	10 (1.6%)	13.9 \pm 18.9	4.68 \pm 5.6
Otros	11 824	23 (3.7%)	6.43 \pm 8.2	4.49 \pm 4.4

DE, desviación estándar.

* Valor p < 0.05 mediante la prueba t.

En el gráfico de barras de la figura se representan las tasas de letalidad global por causas evitables IAME de los hospitales de la Comunidad Valenciana durante el periodo del estudio. Dichas tasas oscilaron entre 0.08% para el hospital con menor letalidad y 2.45% para el de mayor letalidad. Todos los hospitales, excepto cuatro, presentaron niveles de letalidad por debajo del 1%.



La tabla 5 muestra el análisis bivariante de cada una de las variables predictoras derivadas del CMBD frente a las circunstancias del alta (exitus / no exitus). Las altas del año 1995 presentaron riesgo ligeramente menor de ME que las de 1994, aunque no fue estadísticamente significativo. El sexo se asoció de forma significativa a la ME hospitalaria, de modo que la probabilidad de fallecer para las mujeres fue cerca de 5 veces inferior que para los hombres. El grupo de edad con menor riesgo de ME fue el de 18-34 años, seguido del grupo de 35-49 años, mientras que el de 50-65 años presentó un riesgo muy superior. Al considerar la provincia de residencia, se observó que no había diferencias significativas en la ME hospitalaria entre los residentes de Castellón, Alicante y Valencia; no obstante, Alicante mostró un riesgo ligeramente mayor.

TABLA 5. Distribución de la ME en los hospitales de la Comunidad Valenciana según las variables derivadas del CMBD.

Variable	Casos	No casos	Riesgo relativo	IC al 95%	χ^2	Valor p
<u>Año de alta</u>						
1994	305	51 090	1.00			
1995	312	54 833	0.95	0.81–1.12	0.35	0.55
<u>Sexo</u>						
Hombre	350	21 072	1.00			
Mujer	266	84 830	0.19	0.16–0.22	519.6	< 0.001
<u>Grupo de edad</u>						
< 18 años	207	17 116	1.00			
18-34 años	47	64 522	0.06	0.04–0.08	556.2	< 0.001
35-49 años	110	14 928	0.61	0.49–0.77	17.83	< 0.001
50-64 años	253	9 357	2.20	1.84–2.64	76.11	< 0.001
<u>Residencia</u>						
Alicante	233	40 016	1.00			
Castellón	71	13 310	0.92	0.70–1.19	0.42	0.51
Valencia	263	49 104	0.92	0.77–1.10	0.86	0.35
<u>Ingreso</u>						
Urgente	574	90 533	1.00			
Programado	43	15 386	0.44	0.32–0.60	28.3	< 0.001
<u>Días de estancia</u>						
< 4	282	49 455	1.00			
4-7	122	38 920	0.55	0.45–0.68	31.2	< 0.001
≥ 8	210	17 544	2.09	1.75–2.49	68.5	< 0.001
<u>Diagnósticos</u>						
1 o 2	214	87 774	1.00			
3 o 4	217	15 634	5.63	4.66–6.79	411.8	< 0.001
5 o más	186	2 515	28.31	23.35–34.33	2633	< 0.001
<u>Procedimientos</u>						
Ninguno	372	2 221	1.00			
1	42	41 464	0.06	0.04–0.08	544.4	< 0.001
2 o más	203	42 240	0.29	0.24–0.34	229.6	< 0.001
<u>Charlson</u>						
0	514	103 639	1.00			
1	56	1 828	6.02	4.59–7.91	212.6	< 0.001
2 o más	42	461	16.92	12.51–22.89	584.7	< 0.001

La circunstancia del ingreso se asoció a la ME de manera estadísticamente significativa; así, los ingresos por causas IAME programados tuvieron menor probabilidad de fallecer que los urgentes. La duración de la estancia también se relacionó significativamente con el riesgo de ME intrahospitalaria, siendo los ingresos entre 4 y 5 días de estancia los que mostraron menor riesgo; en cambio, los de 8 días o más presentaron la mortalidad más elevada. Se advirtió que el riesgo de ME hospitalaria era más alto cuanto mayor número de diagnósticos, así como cuanto más alta la puntuación del índice de Charlson mayor era probabilidad de exitus; ambas asociaciones tuvieron significación estadística. Por el contrario, el riesgo de ME fue superior en los que no habían sido sometidos a ningún procedimiento.

Por último, se ajustó un modelo de regresión logística multivariante para valorar los factores asociados con la ME hospitalaria según el análisis bivariante, así como las interacciones de edad por número de diagnósticos, edad por días de estancia y circunstancias del ingreso por días de estancia (tabla 6).

TABLA 6. Regresión logística multivariante valorando conjuntamente los factores asociados con la ME en los hospitales de la Comunidad Valenciana.

Variable	Coefficiente	Error estándar	Odds ratio	IC 95%	Valor p
<u>Sexo</u>					
Hombre			1.00		
Mujer	-0.657	0.097	0.51	0.42–0.62	< 0.001
<u>Grupo de edad (años)</u>					
< 18			1.00		< 0.001
18-34	-2.088	0.329	0.12	0.06–0.23	< 0.001
35-49	0.454	0.255	1.57	0.95–2.59	0.076
50-64	2.599	0.210	13.45	8.91–20.32	< 0.001
<u>Número de diagnósticos</u>					
1 ó 2			1.00		< 0.001
3 o 4	2.653	0.214	14.20	9.32–21.62	< 0.001
5 o más	4.978	0.223	257.77	159.53–416.51	< 0.001
<u>Número de procedimientos</u>					
0			1.00		< 0.001
1	-1.688	0.174	0.18	0.13–0.26	< 0.001
2 o más	-0.459	0.101	0.63	0.51–0.77	< 0.001
<u>Charlson</u>					
0			1.00		0.035
1	-0.137	0.163	0.87	0.63–1.20	0.401
2 o más	0.417	0.250	1.52	1.04–2.21	0.029
<u>Ingreso</u>					
Urgente			1.00		< 0.001
Programado	-2.631	0.331	0.07	0.03–0.13	< 0.001
<u>Días de estancia</u>					
< 4			1.00		< 0.001
4-7	-1.843	0.241	0.15	0.09–0.25	< 0.001
≥ 8	-1.154	0.224	0.31	0.20–0.48	< 0.001
<u>Edad x No. de diagnósticos</u>					
18-34 años x 3-4	-1.397	0.439	0.24	0.10–0.58	0.001
18-34 años x ≥ 5	-2.385	0.464	0.09	0.03–0.22	< 0.001
35-49 años x 3-4	-1.103	0.309	0.33	0.18–0.60	< 0.001
35-49 años x ≥ 5	-3.266	0.378	0.03	0.01–0.08	< 0.001
50-65 años x 3-4	-1.976	0.264	0.13	0.08–0.23	< 0.001
50-65 años x ≥ 5	-4.243	0.313	0.01	0.007–0.02	< 0.001
<u>Edad x estancias (días)</u>					
18-34 años x 4-7	0.980	0.504	2.66	0.99–7.16	0.051
18-34 años x ≥ 8	1.723	0.437	5.60	2.37–13.20	< 0.001
35-49 años x 4-7	1.241	0.347	3.46	1.75–6.83	< 0.001
35-49 años x ≥ 8	0.669	0.330	1.95	1.02–3.73	0.042
50-65 años x 4-7	0.484	0.299	1.62	0.90–2.92	0.106
50-65 años x ≥ 8	-0.540	0.271	0.58	0.34–0.99	0.046
<u>Ingreso x estancias (días)</u>					
Programado x 4-7	1.387	0.498	3.99	1.50–10.61	0.005
Programado x ≥ 8	2.801	0.398	15.55	7.11–34.00	< 0.001

Las variables que se asociaron de forma significativa con el exitus fueron: sexo, edad, número de diagnósticos, número de procedimientos, índice de Charlson, circunstancias del ingreso, los días de estancia y grupo de IAME. En cuanto a la influencia del género, los hombres presentaron mayor riesgo que las mujeres, de modo que la probabilidad de fallecer en el hospital por una causa IAME en los hombres fue casi el doble que en las mujeres. El riesgo de ME fue superior en aquellos pacientes con un índice de Charlson de 2 o más puntos.

En el modelo de regresión se incluyeron las interacciones de edad por número de diagnósticos, edad por días de estancia y circunstancias del ingreso por estancias, dado que fueron estadísticamente significativas. Por tanto, las asociaciones de la edad, días de estancia, número de diagnósticos y circunstancias del ingreso con la ME han de interpretarse teniendo en cuenta el efecto de la

interacción significativa correspondiente. Por ejemplo, usando como referencia a los menores de 18 años con 1 o 2 diagnósticos al alta (OR = 1.0), los pacientes de 18 a 34 años con 3 o 4 diagnósticos tuvieron un OR de 0.40, resultante de multiplicar el OR de tener 18-34 años (0.12) por el de presentar 3 o 4 diagnósticos (14.2) y por el de la interacción entre ambos (0.24).

Discusión

Los resultados de nuestro estudio son similares a los obtenidos en los hospitales andaluces a partir de los datos de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, 15 según los cuales la letalidad media por causas evitables fue del 0.5%, atribuyéndose la mayor parte de las muertes hospitalarias evitables (clasificación de Holland) a la hipertensión y enfermedad vascular cerebral, y a la tuberculosis.

En los hospitales australianos, se estima que ocurren cada año hasta 14.000 defunciones prevenibles¹⁶, observándose, mediante la revisión de registros hospitalarios, que el 0.5% de las admisiones corresponden a muertes evitables. No obstante, los datos no son comparables con los del presente estudio debido a que los autores han utilizado una metodología distinta.

Los resultados descriptos a nivel poblacional en la Comunidad Valenciana¹⁰ son análogos a los obtenidos en el presente trabajo de investigación a nivel hospitalario, sobre todo en relación con la hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular y la tuberculosis como principales causas de ME.

Según el análisis multivariante, los hombres presentaron mayor riesgo de ME que las mujeres, al igual que en la Comunidad Valenciana.¹⁰ El grupo de 18 a 34 años de edad fue el que menos ME hospitalaria mostró, mientras que los grupos de edad con riesgo más alto fueron los mayores de 50 y los menores de 18 años. Esto puede obedecer a que ambos grupos son los de edades extremas entre las estudiadas y, por consiguiente, las más débiles biológicamente. Además, como tuvieron un comportamiento no uniforme, se utilizó regresión múltiple en dichos tramos de edad.

El número de diagnósticos por paciente se mostró como buen indicador general para predecir la ME, de modo que la presencia de mayor número de diagnósticos se asoció con riesgo más elevado. Este resultado es similar a los de otros autores¹⁷ respecto del valor predictivo del número de diagnósticos para la mortalidad. Respecto de la duración de la estancia, hay que destacar que entre los pacientes que ingresaron de forma urgente mostraron mayor riesgo los que tuvieron una estancia corta, durante menos de 4 días. Este dato sugiere mayor gravedad al ingreso de los casos urgentes. El índice de Charlson perdió gran parte de la significación estadística en el análisis multivariante, apoyando los resultados de diversos estudios,^{18,19} en el sentido de que la comorbilidad determinada a partir de datos administrativos tiene un valor predictivo limitado para la mortalidad.

Probablemente, las principales limitaciones del estudio provienen del hecho de que la fuente de los datos es el CMBD. Los problemas potenciales de calidad en la cumplimentación del CMBD pueden sesgar nuestros resultados, fundamentalmente los relacionados con la selección del diagnóstico principal y con la exhaustividad en el registro de los diagnósticos, así como con la variabilidad de las pautas de codificación entre hospitales, que pueden haber dado lugar a sesgos de mala clasificación, especialmente problemáticos en la construcción del índice de Charlson.

En este sentido, es necesario destacar que todos los diagnósticos en los que se ha basado nuestro estudio fueron codificados con la clasificación internacional de enfermedades, 9ª revisión, modificación clínica (CIE-9-MC), por lo que no existen fuentes de variación artificiales o sesgos derivados de un cambio de clasificación, tan frecuentes en los estudios de mortalidad.

Según un estudio en el que se analizaba de forma automatizada la calidad de la información administrativa y clínica del CMBD correspondiente al año 1994 de 20 hospitales del Servei Valencià de Salut,²⁰ se observó que contiene escasos errores en las variables administrativas, con excepción de la residencia, pero presenta importantes problemas de volumen y especificidad de la información clínica, así como alta variabilidad en su cumplimentación y calidad en diferentes hospitales. Por tanto, el CMBD parece tener problemas de calidad en las variables críticas para los sistemas de ajuste de riesgos que permitan comparar la eficiencia y la calidad de los hospitales y servicios hospitalarios.

Las tasas de letalidad global por causas evitables IAME en los distintos hospitales de la Comunidad Valenciana durante el período del estudio mostraron notables diferencias. Además, se supone que estos índices de letalidad aumentarían si el denominador utilizado, altas, fuera sustituido por el de pacientes, una vez eliminadas las readmisiones por el mismo proceso. Esto último no fue posible llevarlo a cabo debido a que nuestros datos derivados del CMBD de los hospitales de la Comunidad Valenciana carecían del número de historia clínica, con el fin de preservar la confidencialidad de la información en cuanto a la identificación de los pacientes. Otro factor que puede afectar la letalidad proviene de la tendencia, en muchas poblaciones, de ir a fallecer al domicilio; es conveniente realizar estudios poblacionales con información referida a ingresos hospitalarios, para evitar este posible sesgo.

En cuanto a la comparación de las tasas de mortalidad hospitalarias, es preciso tener en cuenta que la variabilidad de la mortalidad observada entre los distintos hospitales puede ser muy grande,²¹ que el control de los sesgos derivados de las distintas características del hospital y de los pacientes en él atendidos es muy complejo²² y que diversos estudios^{18,23- 26} demuestran la necesidad de ajustar por la gravedad al ingreso de los pacientes. También hay que considerar que las tasas de morbilidad poblacionales pueden ser más altas en ciertas áreas y entonces será mayor la probabilidad de ingreso por estas causas.

Por consiguiente, las tasas de mortalidad hospitalaria no ajustadas pueden reflejar principalmente diferencias en la casuística de los pacientes ingresados y no tanto diferencias en la calidad asistencial. Según un estudio de Dubois y colaboradores,²⁴ los hospitales con mayores niveles de mortalidad atendían a pacientes más gravemente enfermos, aunque estos hospitales también podrían prestar una peor asistencia. La proximidad del hospital y, sobre todo, la forma de acceso a los servicios, sea a través de urgencias o de la asistencia primaria, tienen trascendencia sobre las probabilidades de fallecer, así como las características del hospital: su volumen asistencial,²⁷ su política de altas respecto a los pacientes terminales, el grado de complejidad de los servicios que proporciona o el tipo y número de personal asistencial.

En el mismo sentido que ha señalado algún autor,²³ dado que no es factible monitorizar de cerca a todos los hospitales en todo momento, se puede proponer un método de cribaje para hospitales basado en una tasa de ME hospitalaria ajustada por diversos factores como la edad, procedencia del paciente e índice de case-mix, para identificar los hospitales que deben ser monitorizados de forma exhaustiva, seleccionando aquellos con mayores tasas que las predichas.

La vigilancia de la ME puede constituir un control de calidad sobre el rendimiento del proceso asistencial⁷ y los índices de ME hospitalaria pueden servir no sólo para evaluar la calidad de la atención sanitaria proporcionada dentro sino también fuera del hospital.²¹ Una línea de investigación interesante consistiría en monitorizar los indicadores de ME en los hospitales para seguir estudiando las tendencias y las variaciones interhospitalarias y geográficas, ajustando por gravedad al ingreso. Esto permitiría identificar zonas y hospitales con problemas en la distribución o calidad de la atención sanitaria, así como comprobar si efectivamente las diferencias en ME se corresponden con diferencias en la efectividad y calidad de la atención sanitaria prestada en los distintos hospitales o si estas diferencias se deben más bien a variaciones en la incidencia y/o prevalencia de las causas de ME, o a deficiencias a nivel de salud pública y atención primaria.

Asimismo, resulta necesario determinar la cantidad de lesiones yatrogénicas en el hospital, ya que es raramente conocida para la administración o para los profesionales sanitarios en la mayoría de hospitales. Sin un sistema de recolección de datos organizado y correctamente funcionando, la necesidad de medidas preventivas no será aparente.

Siglas:

ME, mortalidad evitable. IAME, indicadores de asistencia médica. CMBD, conjunto mínimo básico de datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. EC Working Group on Health Services and 'Avoidable Deaths'. European Community Atlas of 'Avoidable Death'. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1991.
2. EC Working Group on Health Services and 'Avoidable Deaths'. European Community Atlas of 'Avoidable Death'. Oxford: Oxford University Press, 1988.
3. Albert X, Bayo A, Alfonso JL, Cortina P, Corella D. The effectiveness of health systems in influencing avoidable mortality: a study in Valencia, Spain, 1975-90. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50:320-5.
4. Charlton JRH, Velez R. Some international comparisons of mortality amenable to medical intervention. *Br Med J* 1986; 292:295-300.
5. Poikolainen K, Eskola J. The effect of health services on mortality: decline in death rates from amenable and non-amenable causes in Finland, 1969-81. *Lancet* 1986; i:199-202.
6. Mackenbach JP, Bouvier Colle MH, Jouglu E. "Avoidable" mortality and health services: a review of aggregate data studies. *J Epidemiol Community Health* 1990; 44:106-111.
7. Ortún V., Gispert R. Exploración de la mortalidad prematura como guía de política sanitaria e indicador de calidad asistencial. *Med Clin (Barc)* 1988; 90:399-403.
8. Bernat L, Rathwell T. The effect of health services on mortality: amenable and non-amenable causes in Spain. *Int J Epidemiol* 1989; 18:652-7.

9. Prado MJ. Estudio de la mortalidad evitable por Comunidades Autónomas y España. Período 1983-1989. Tesis doctoral. 1995; Universitat de València.
 10. Albert X, Bayo A, Alfonso JL, Cortina P, Chana P, Saiz C. Distribución geográfica de la mortalidad evitable en la Comunidad Valenciana (1975-1990). *Med Clin (Barc)* 1996; 106:571-7.
 11. Pledger HG, Fahy LT, van Mourik GA, Bush GH. Deaths in children with a diagnosis of acute appendicitis in England and Wales 1980-4. *Br Med J* 1987; 295:1233-1235.
 12. Levenson SH. Surgical deaths. *Br Med J* 1988; 296:3-4.
 13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40:373-383.
 14. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:613-619.
 15. Benavides FG, Alen M, Lain JM. Mortalidad evitable ocurrida en hospitales andaluces, 1982-1985. *Med Clin (Barc)* 1991; 96:324-327.
 16. Cordner SM. Australia's preventable hospital deaths. *Lancet* 1995; 345:1562
 17. Melfi C, Holleman E, Arthur D, Katz B. Selecting a patient characteristics index for the prediction of medical outcomes using administrative claims data. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:917-926.
 18. Burns R, Nichols LO, Graney MJ, Applegate WB. Mortality in a public and a private hospital compared: the severity of antecedent disorders in Medicare patients. *Am J Public Health* 1993; 83:966-971.
 19. Jencks SF, Williams DK, Kay TL. Assessing hospital associated deaths from discharge data. *JAMA* 1988; 260:2240-2246.
 20. Libroero J, Ordiñana R, Peiró S. Análisis automatizado de la calidad del conjunto mínimo de datos básicos. Implicaciones para los sistemas de ajuste de riesgos. *Gac Sanit* 1998; 12:9-21.
 21. Segura A. El análisis de la mortalidad hospitalaria como una medida de efectividad. *Med Clin (Barc)* 1988; 91:139-41.
 22. Hebel JR, Kessler II, Mabuchi K, McCarter RJ. Assessment of hospital performance by use of death rates: a recent case history. *JAMA* 1982; 248:3131-3135.
 23. Dubois RW, Brook RH, Rogers WH. Adjusted hospital death rates: A potential screen for quality of medical care. *Am J Public Health* 1987; 77:1162-1167.
 24. Dubois RW, Rogers WH, Moxley JH, Draper D, Brook RH. Hospital inpatient mortality. Is it a predictor of quality? *N Engl J Med* 1987; 317:1674-1680.
 25. Green J, Wintfeld N, Sharkey P. The importance of severity of illness in assessing hospital mortality. *JAMA* 1990; 263:241-246.
 26. Iezzoni LI, Ash AS, Coffman GA, Moskowitz MA. Predicting in-hospital mortality. A comparison of severity measurement approaches. *Med Care* 1992; 30:347-359. Flood AB, Scott WR, Ewy W. Does practice make perfect? Part I: the relation between hospital volume and outcomes for selected diagnostic categories. *Med Care* 1984; 22:98-114.
-

ASOCIACIÓN ENTRE TABAQUISMO PASIVO Y ASMA BRONQUIAL EN NIÑOS DE 2 A 14 AÑOS



Dr. Olimpio Rodríguez Santos
Columnista Experto de SIIC

Institución:
Hospital Pediátrico Provincial "Eduardo Agramonte Piña",
Camagüey, Camagüey, Cuba

Introducción

El asma afecta a personas de todas las edades, y la causa principal es la enfermedad crónica en la infancia.¹ Se ha definido en términos fisiológicos como un estado de hiperrespuesta de las vías aéreas.² La hiperrespuesta se manifiesta como broncoconstricción después del ejercicio y la exposición natural a olores fuertes o humos irritantes tales como el dióxido de sulfuro, el humo del tabaco o el aire frío.¹

Entre los diversos factores desencadenantes o agravantes del asma, el tabaquismo ocupa un lugar preponderante. La aspiración del humo del cigarro altera los procesos de purificación pulmonar y provoca cambios de los espacios alveolares así como la destrucción de los tabiques alveolares. La transformación del epitelio mucoso (que cubre internamente los bronquios y los bronquiolos y convierte el tejido de cilindrocelular en planocelular) también contribuye a la aparición de células bronquiales atípicas, elevada secreción de flema, inflamación, hipertrofia de la musculatura lisa, estrechamiento y destrucción de las vías respiratorias menores, y alteraciones inmunológicas que reducen las funciones defensivas del organismo.³ Todas las funciones fisiológicas se encuentran significativamente disminuidas en los fumadores; su capacidad vital es de 400 a 600 ml menor que la no fumadores.

El asma bronquial aparece entre los fumadores como consecuencia de sensibilidad aumentada al tabaco, y durante ello desempeña un papel esencial el espasmo bronquial permanente, que se refuerza bajo la acción del humo.⁴ El humo puede separarse en una fase gaseosa y otra sólida o particulada.⁵ La fase particulada contiene nicotina, agua y alquitrán y la fase gaseosa, monóxido de carbono, anhídrido carbónico, óxidos de nitrógeno, amoníaco, nitrosaminas volátiles, cianuro de hidrógeno, alcoholes, aldehídos y cetonas.

La nicotina es el componente más importante por su gran cantidad de acciones farmacológicas complejas y marcada toxicidad. Una fracción significativa de nicotina inhalada es metabolizada en el pulmón. Los principales metabolitos de la nicotina son la cotinina y la nicotina-1-N-óxido, que se forman respectivamente por oxidación del carbono alfa y por N-oxidación del anillo de pirrolidina. La excreción urinaria de cotinina y la exposición al humo de tabaco ambiental se asocian con morbilidad pulmonar en niños con asma.^{6,7} Las madres que fuman durante el embarazo incrementan el riesgo de asma en sus hijos⁸ con significativo aumento de la concentración de IgE sérica en los recién nacidos.⁹ Estos niños, si siguen expuestos al humo del tabaco durante la primera infancia, manifiestan síntomas de asma en edades tempranas de la vida.

Por otro lado, la eficacia de las intervenciones para evitar el hábito de fumar durante el embarazo se evidencia en el menor riesgo de los niños de padecer la enfermedad.¹⁰ Los infantes que viven con padres fumadores presentan crisis recurrentes de asma con más frecuencia que los que conviven en un ambiente donde no se practica este hábito.¹¹⁻¹⁷ La cantidad de cigarrillos crece con el riesgo,^{18,19} y cuando los familiares dejan de fumar las crisis de los niños asmáticos que conviven en esos hogares se hacen menos severas y frecuentes.²⁰ En nuestro municipio, los niños fumadores pasivos conforman un grupo significativo. Ello provoca en la población de asmáticos elevado consumo de medicamentos y asistencia a los servicios de salud, lo cual constituye un serio problema en atención primaria. El presente trabajo tiene el objetivo de conocer la eventual asociación de este factor de riesgo con el asma bronquial.

Material y método

Se realizó un estudio de casos y controles en 200 niños asmáticos moderados y severos según consenso internacional,²¹ con edades comprendidas entre 2 y 14 años para un nivel de confianza del 95%. Eran residentes de la cabecera municipal de Camagüey y asistían regularmente a la consulta de Alergología de esta localidad. Se consideraron casos los asmáticos que en el período de un año habían tenido evolución inestable; y controles aquellos de evolución estable en el mismo período, acorde a definiciones operacionales establecidas. La muestra estuvo representada por 100 casos y 100 controles. Se administró una encuesta para la recolección de la información en ambos grupos. La cantidad de cigarrillos que se consumían diariamente en los hogares de fumadores se determinó según la escala:

- Menos de 20 cigarrillos.
- De 20 a 40 cigarrillos.
- Más de 40 cigarrillos.

El parentesco del fumador activo con el niño asmático quedó establecido con el método siguiente:

- i. Madre fumadora.
- ii. Padre fumador.
- iii. Otro familiar fumador.
- iv. Madre y padres fumadores.
- v. Madre, padre y otros familiares fumadores.

El número de ingresos hospitalarios durante el año que precedió a la ejecución del cuestionario fueron recuperados del registro de admisión y el archivo del hospital.

El consumo de broncodilatadores y esteroides se recogió de la historia clínica.

Definiciones operacionales

- **Inestables (casos)** . Asmáticos clasificados como moderados o severos que presentaron síntomas recurrentes de asma a pesar de haber cumplido con el tratamiento intercrisis.
- **Estables (controles)** . Asmáticos clasificados como moderados o severos que no presentaron síntomas recurrentes de asma y cumplían el tratamiento intercrisis.
- **Consumo de broncodilatadores**. Pacientes que consumían broncodilatadores de forma permanente y durante 6 o más meses en el año.
- **No consumo de broncodilatadores**. Pacientes que consumían broncodilatadores de forma intermitente y durante menos de 6 meses en el año.
- **Consumo de esteroides**. Pacientes que consumían corticosteroides sistémicos a diario o más frecuente de lo estipulado según consenso internacional para el tipo de asma.
- **No consumo de esteroides**. Pacientes que no consumía corticosteroides sistémicos.

- **Mala calidad de vida.** Todo paciente que presentaba la característica siguiente:
 - respuesta no óptima a la terapia del asma
 - dificultad para comer, dormir, caminar, hablar
 - usualmente agitado, confundido, somnoliento o con pérdida de la conciencia
 - aumento de la frecuencia respiratoria por encima de 40 por minuto
 - retracciones suprasternales torácico abdominales y movimiento paradójico por empleo de los músculos accesorios (escaleno y esternocleidomastoideo)
 - presencia de sibilancias o ausencia en paro respiratorio inminente
 - pulso por minuto mayor de 120 o bradicardia en paro respiratorio inminente
 - espiración con los labios fruncidos y aleteo nasal
 - cianosis, miosis, papiledema y alteraciones sensoriales
- **Buena calidad de vida.** Paciente activo en el ejercicio que obtiene control de los síntomas, puede prevenir las exacerbaciones, no presenta reacciones adversas de los medicamentos y es capaz de dormir toda la noche.

Resultados

Entre los 200 niños asmáticos había 124 del sexo masculino y 76 del femenino, de edades promedio 9.7 y 8.9 años, respectivamente. Presentaban asma moderada 154 y severa 46.

El consumo de broncodilatadores fue similar en los expuestos y en los no expuestos al humo del cigarro (razón de ventajas [RV] = 1.83; intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 0.83-4.07). Sin embargo, el consumo de esteroides fue superior en los expuestos que en los no expuestos al factor de riesgo (RV = 9.61; IC 95%, 4.80-19.22).

La tabla 1 muestra que 72% de los niños con mala calidad de vida están expuestos al humo del tabaco ambiental, contra 12% de los que tienen buena calidad de vida (RV = 18.86; IC 95%, 8.96-39.70).

TABLA 1. Distribución de los niños asmáticos según exposición al humo del tabaco y repercusión en la calidad de vida.

Factor de riesgo	Mala calidad de vida	Buena calidad de vida
Expuestos	72	12
No expuestos	28	88

RV = 18.86
IC 95%: 8.96-39.70

Con relación a la asociación del factor de riesgo en los casos y controles, se observa en la tabla 2 que 72% de los primeros están expuestos al humo del tabaco contra 16% en los controles (RV = 13.50; IC 95%, 6.77-26.92).

TABLA 2. Distribución de los casos y controles según exposición al humo del tabaco.

Factor de riesgo	Casos	Controles
Expuestos	72	16
No expuestos	28	84

RV = 13.50
IC 95%: 6.77-26.92

La asociación entre el parentesco, cantidad de cigarrillos que se fumaban en el hogar durante el día y la exacerbación del asma bronquial en los niños se expresa en la tabla 3, donde se aprecia que cuando fumaba la madre, el padre y otro familiar el riesgo de asma era mayor (RV = 4.50; IC 95%, 2.46-8.23). También fue mayor el riesgo de exacerbación de las crisis en los niños que vivían en un hogar donde se fumaban más de 40 cigarrillos en el día (RV = 5.02; IC 95%, 2.72-9.28)

TABLA 3. Razones de ventaja de exacerbación del asma en niños de 2 a 14 años junto con su intervalo de confianza.

Factor de riesgo	Razón de ventaja	Intervalo de confianza 95%
Fuma la madre	3.50	1.95-6.29
Fuma la madre y el padre	4.27	2.34-7.78
Fuma la madre- padre y otro	4.50	2.46-8.23
Menos de 20 cigarros al día	3.19	1.78-5.69
Entre 20 y 40 cigarros al día	4.06	2.24-7.36
Más de 40 cigarros al día	5.02	2.72-9.28

Discusión

Un número cada vez mayor de infantes acude a las consultas por crisis recurrentes de asma bronquial, sin que los familiares se percatan de la relación que puede existir entre el tabaquismo del adulto y la enfermedad del niño. Justamente, la prevención de éste y otros factores de riesgo constituye la piedra angular del tratamiento de la enfermedad. Mucho se ha escrito sobre la influencia de los componentes del tabaco en los fumadores activos y en los pasivos. Chilmoney¹⁶ comunicó niveles de cotinina en orina de 5.6 ng en niños que no habían estado expuestos al humo del cigarro, y de 55.8 ng en los que habían estado expuestos.

En nuestra investigación se demuestra que los niños expuestos al humo del tabaco presentan mayor probabilidad de tener crisis de asma más graves y frecuentes que los no expuestos. Los resultados son congruentes con los obtenidos en investigaciones realizadas en la provincia Camagüey¹⁸ y con los informes de autores de otros países, que también encuentran una relación directamente proporcional entre la cantidad de cigarrillos consumidos en estos hogares y la mala calidad de vida de los pacientes.¹⁹ La relación se ha puesto de manifiesto, además, en investigaciones que muestran cómo el contacto directo de la madre y el niño hace más grave aún la relación entre el fumador pasivo niño y el fumador activo madre.²⁰ En conclusión, la cantidad de cigarrillos consumidos en el hogar y el número de fumadores que conviven con el niño demostraron guardar relación directa con el riesgo; es decir, su aumento conlleva incrementos en el riesgo para la salud del niño.

BIBLIOGRAFÍA

- Behrman R.E, Kliegman R.M, Arvin A.M. Tratado de pediatría Nelson 15a edición Vol, 1. Madrid, Interamericana, 1997: 787 - 802.
- Lawlor GJ, Fischer TJ. Manual de alergia e inmunología. Diagnóstico y tratamiento 2da edición, Barcelona, Salvat, 1990: 139 - 201.
- Buttows. B. Et al: Quantitative relationships Between Cigarette Smoking and Ventilatory Function. Am Rev. Resp Dis 1977, 115: 195 - 205.
- Doll. R, Hill AB. Lung Cancer and other causes of death in relation to smoking: A second report on the mortality of british Doctor. Br Med. J. 1956, 2: 1071 - 81.
- Goodman G.A, Gooman LS, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica, tomado de la 6ta edición 1980. Ciudad de la Habana, Editorial Científico Técnica 1984: 554 - 57.
- Chilmoneyk BA. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children N Engl. Med. 1993, 328 (23): 1665 - 9.
- Kuehr J, Frischer T, Karmaus W, Meinert R, Pracht, Lehnert W. Cotinine excretion as a predictor of peak flow variability. Am J respir crit care Med. 1998, 158 (1): 60 - 4.
- Hanrahan JP, Halonen M. Antenatal Interventions in childhood asthma. Evr Respir J Suppr 1998, 27: 46 - 51.
- Strchan DP, Cook DG, Health effects of passive smoking. Parental smoking and allergic sensitization in children. Thorax 1998, 53 (2): 117 - 23.
- Peat J, Bjorksten B. Primary and secondary prevention of allergic asthma. Evr respir J. Suppl. 1998, 27: 28 - 34.
- Brigante E, Cirillo G, Aurelio G, Nocerinog: Carbone MT, de seta L. Recur- rent asthmatic bronchitis in the first years of life: a 3 year followup pediater Med Chir 1998, 20 (3): 205 - 8.
- Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma, clin exp allergy 1998, 28 (suppl 2): 3 - 10.
- Saradar Y, Sekerel BE, Kalaycio, cetinkaya F, Adalioğlu G, Tuncer A, Tezcans. Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey. Respir Med 1998, 92 (2): 203 - 7.
- Esamaifo. Relationship between exposure to tobacco smoke and bronchial asthma in children: a review. East Afr Med J 1998, 75 (1): 47 - 50.

15. Knight JM, Eliopoulos C, Klein J, Greenwald M, Korens Pharmacokinetic. Predisposition to nicotine from environmental tobacco smoke: a risk factor for pediatric asthma. *J. Asthma* 1998, 35 (1): 113 - 7.
 16. Gergen PJ, Fowler JA, Maurer KR, Davis WW, Overpeckmd. The burden of environmental tobacco smoke exposure on the respiratory health of children 2 months through 5 years of age in the united states: Third National Health and nutrition examination survey, 1998 to 1994. *Pediatrics* 1998, 101 (2): E 8.
 17. Withers NJ, Low L, Holgate ST, Clough JB. The natural history of respiratory symptoms in a cohort of adolescents [see comments]. *Am J. Respir crit care Med.* 1998, 158 (20): 352 - 7.
 18. Rodríguez SO, Ferrer RI, Quintana CE, Rodríguez GA. Influencia del tabaquismo en el asma bronquial de niños menores de 5 años. *Pediatrika* 2000, 20 (4): 167-70.
 19. Chen Y, Rennie DC, Rosman JA. Influence of environmental tobacco smoke on asthma in nonallergic and allergic children. *Epidemiology* 1996, 7 (50): 355 - 59.
 20. Brand PL, Duiverman EJ. Coughing and wheezing children: improvement after parents stop smoking. *Ned Tijdschr geneeskd* 1998, 142 (15): 825 - 7.
 21. National Heart, Lung and Blood Institutes, National Institutes of Health. Bethesda, Maxyland 20892, Publication No. 92 - 3091, March 1992. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur Respir J* 1992; 5:601 - 41
-

EFECTO DEL COLESTEROL DE LA DIETA SOBRE LA BIOSINTESIS DE LOS ACIDOS GRASOS NO SATURADOS



Dr. Rodolfo Roberto Brenner
Columnista Experto de SIIC

Institucion:
Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata (INIBIOLP). Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), La Plata, Buenos Aires, Argentina

Introducción

Es científicamente conocido, aunque no siempre entendido por el público, que el colesterol es un componente indispensable para el hombre y los mamíferos, con una función primordial en la determinación de las características biofísicas de las membranas plasmáticas celulares. Se lo encuentra en las caveole y rafts y es el sustrato para la biosíntesis de las hormonas esteroides sexuales y corticoides, entre otras. La mayor parte de ese colesterol es biosintetizado en el hígado y otra parte proviene de los alimentos de origen animal, especialmente huevos. El colesterol es transportado en la sangre por varias lipoproteínas. El hígado lo oxida a ácidos biliares y el exceso es eliminado en esta forma. Los organismos con metabolismo normal no tienen problemas.

Pero si se lo altera, por efecto del exceso y principalmente por su oxidación a 7- β -hidroxicolesterol se producen alteraciones en los macrófagos e íntima de las paredes sanguíneas y problemas cardiovasculares, entre otros. Un exceso de colesterol en la dieta indudablemente produce entonces una acción nociva.

Por otro lado, en 1929 se comenzó a conocer que la carencia en la dieta de los ácidos grasos linoleico (n-6) y α -linolénico (n-3) produce trastornos biológicos importantes y progresivos. Luego se demostró que ello se debía fundamentalmente a la disminución de los ácidos poliinsaturados eicosa-8,11,14-trienoico (20:3n-6), araquidónico (20:4n-6) y docosa-4,7,10,13,16-pentenoico (22:5n-6) en el primer caso y eicosa-5,8,11,14,17-pentenoico (20:5n-3) y docosa-4,7,10,13,16,19-hexenoico (22:6n-3) en el segundo. Estos ácidos son sintetizados a partir de aquellos por reacciones de desaturación y elongación sucesivas. De ellas, las reacciones de desaturación catalizadas por la D6 desaturasa, 2 y en segundo lugar por la D5 desaturasa, controlan su formación.

En líneas generales, algunos de los efectos biológicos que producen los ácidos poliinsaturados 20:3n-6, 20:4n-6 y 22:5n-3 tienen lugar a partir de su transformación a eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos), además de la conversión del ácido araquidónico en hepxilinas y lipoxinas y formación de anandamida.

Los ácidos 22:6n-3 y 20:4n-6 tienen una acción importante en el cerebro. La disminución del aporte de 22:6n-3 produce marcada disminución en el desarrollo de la capacidad mental de los niños y una alteración de los fotorreceptores de la retina. Además son componentes de los fosfolípidos de las membranas y pueden regular ciertos factores de transcripción.

Ya en 1963,4 se había observado la existencia de algunas relaciones metabólicas entre el colesterol y los ácidos grasos esenciales. Con los medios que se poseía en aquel tiempo, se pudo reconocer que la ingestión de colesterol incrementaba en los animales los efectos biológicos de la deficiencia de ácidos grasos esenciales. Mucho después, desde 1986,5-8 hemos demostrado que una adición de 1% de colesterol a la dieta de las ratas era suficiente para disminuir la actividad de las D6 y D5 desaturasas y aumentar la correspondiente de la D9, disminuyendo la proporción de los ácidos 20:4n-6 y 22:6n-3 en los lípidos. El efecto era reversible. Esos animales, sin embargo, habían ingerido dietas ricas en ácido linoleico y ha sido demostrado que la adición de ese ácido a la dieta disminuye la actividad y el ARNm de las D6 y D5 desaturasas.9,10 Pero pese a ello, el efecto era específico del colesterol.

De cualquier manera, desde el punto de vista nutricional resultó importante determinar si el colesterol dietario podía empujar a un organismo alimentado con una dieta pobre en AGE a una real carencia y producir así efectos negativos adicionales.

Para resolver ese problema se llevó a cabo una experiencia consistente en alimentar ratas recién destetadas con una dieta pobre en AGE. Luego se le adicionó 1% de colesterol y se estudió el comportamiento de las D9, D6 y D5 desaturasas y los cambios de composición ácida de los lípidos hepáticos. Los resultados demostraron que el efecto era netamente estimulador de una carencia de AGE.

Parte experimental

• Productos químicos

Los ácidos esteárico 1-14C (56 mCi/mmol), linoleico 1-14C (55 mCi/mmol) y eicosa-8,11,14-trienoico 1-14C (52 mCi/mmol) fueron provistos por Amersham (Inglaterra). El cADN de la D9 desaturasa y el cADN de la D6 desaturasa fueron donaciones del Dr. Juris Ozols de la Universidad de Conneticut, Farmington, Estados Unidos y el Dr. Tsunehiro Aki de la Universidad de Hiroshima, Hiroshima, Japón, respectivamente.

• Animales y dietas

Ratas Wistar machos recién destetadas fueron alimentadas durante 10 días con una dieta control baja en AGE, con 62% de almidón, 22.6% de caseína deslipidizada, 9.4% de manteca de cacao, 2% de vitaminas y 4% de minerales. Sólo 4.5% de los ácidos grasos correspondían al ácido linoleico y 34.0% al oleico. Entonces, mientras un grupo de animales siguió siendo alimentado con esa dieta, otro fue alimentado con la misma dieta más 1% de colesterol. Grupos correspondientes de estos animales fueron sacrificados luego de 1, 3, 7 y 21 días. Los hígados fueron extraídos, homogeneizados y los microsomas separados en la forma corriente. Las reacciones se realizaron utilizando microsomas hepáticos.

• Técnicas analíticas

Las técnicas analíticas para determinar colesterol, ésteres de colesterol, fósforo, composición de los ácidos grasos, y actividades enzimáticas de las desaturasas microsomales fueron detalladas anteriormente. En la medición de las desaturasas se usaron los medios radiocromatográficos corrientes de nuestro Instituto. La determinación de la abundancia de los ARNm de las D9 (SCD-1) y D6 desaturasas por Northern blots fueron también detallados anteriormente.

Resultados

• Efecto del colesterol dietario entre el contenido de colesterol libre y esterificado de hígado

En primer lugar se observó que el colesterol agregado a los alimentos era absorbido e incorporado en el hígado aumentando el contenido total de la víscera. Sin embargo, al estudiar la distribución entre el colesterol libre y el esterificado, se observó que sólo se incrementaba realmente la proporción del esterificado. En los microsomas, los ésteres de colesterol, pero no el colesterol libre, aumentaron ya en la primera hora y luego se mantuvieron en ese tenor. En hígado total el aumento de los ésteres de colesterol fue también inmediato, pero siguió creciendo con el tiempo durante los 21 días (cuadro 1).

CUADRO 1. **Colesterol libre y esterificado (peso %) de lípidos totales.**

Tiempo	1 día		7 días		21 días		
	Control (a)	Colesterol (b)	Control (c)	Colesterol (d)	Control (e)	Colesterol (f)	
Hígado total	Colesterol libre	6.23 ± 1.69	5.82 ± 1.57	5.69 ± 1.71	5.10 ± 1.25	2.84 ± 0.86 (a**, c*)	2.27 ± 0.03 (b**, d*)
	Colesterol esterificado	3.32 ± 1.91	10.50 ± 2.91 (a*)	5.78 ± 2.21	16.32 ± 3.52 (c**)	2.82 ± 0.85	30.00 ± 8.49 (b***, d***, e***)
Microsomas de hígado	Colesterol libre	4.91 ± 1.70	4.35 ± 0.89	4.07 ± 1.18	4.19 ± 1.50	3.28 ± 0.47	4.26 ± 0.55
	Colesterol esterificado	3.02 ± 0.99	13.27 ± 3.45 (a***)	3.03 ± 0.80	8.32 ± 1.25 (c***)	4.19 ± 0.87	10.70 ± 0.98 (e***)

Los resultados son el promedio ± DE (n = 5 animales) expresados en peso por ciento de los lípidos totales. Las letras y asteriscos indican la significación de la diferencia entre el valor que acompañan y el del grupo encabezado por la misma letra. *** p < 0.001. ** p < 0.01. * p < 0.05.

• Efecto del colesterol sobre la D9 desaturasa

La actividad enzimática de la desaturación hepática del ácido esteárico a oleico aumentó significativamente por efecto del colesterol, pero sólo se observó a los 7 y 21 días, no antes (figura 1).

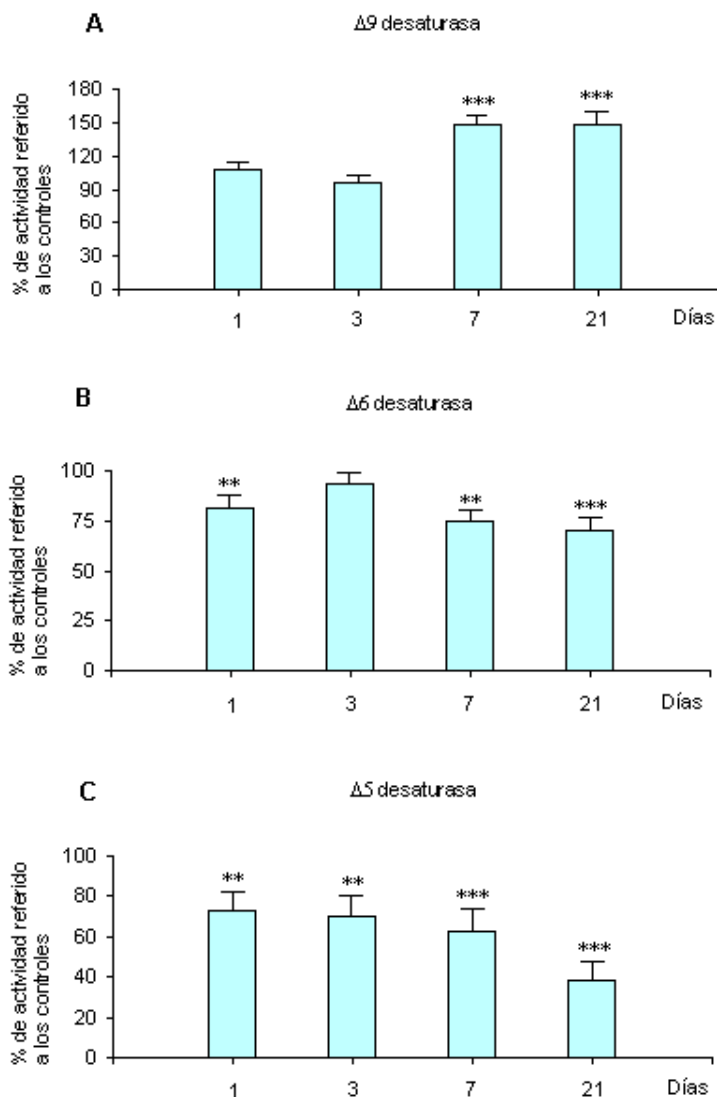


Figura 1. Efecto del colesterol dietario sobre las actividades desaturantes (D9, D6 y D5) de microsomas hepáticos durante un período de 21 días. Los datos representan la media \pm DE (n = 4 animales por lote). Significancia estadística respecto a los controles. *** p < 0.001. ** p < 0.01 utilizando test de Student.

En cambio, el incremento relativo del ARNm de la D9 desaturasa hepática (SCD-1) de los animales que recibieron colesterol en relación con los controles se produjo ya a las 24 horas, antes que se manifestara un incremento de la actividad enzimática (figura 2).

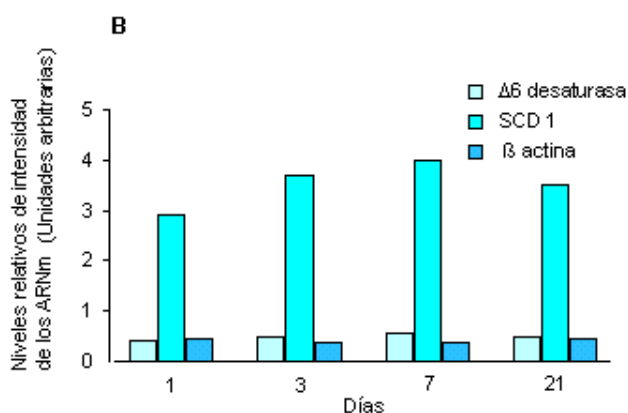
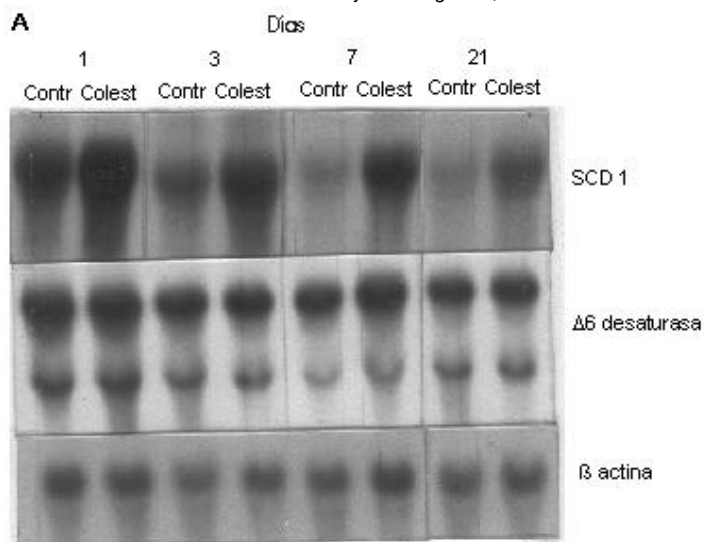


Figura 2. Efecto de una dieta rica en colesterol sobre los niveles de ARNm de la esteroil-CoA desaturasa-1 (SCD1) y de la D6 desaturasa hepáticas. A, autorradiografías representativas. B, niveles de ARNm normalizados respecto a los lotes controles.

• **Efecto del colesterol sobre las D6 y D5 desaturasas**

El colesterol agregado a la dieta provocó, en comparación con los controles, un descenso de las actividades de ambas D6 y D5 desaturasas hepáticas, menos marcado para la D6 desaturasa que para la D5 (figura 1). Estos resultados obtenidos con animales alimentados con una dieta pobre en AGE son similares a los que observamos en las ratas alimentadas con dietas ricas en ácido linoleico (13% de aceite de maíz).^{5,6} Sin embargo, al medir la abundancia del ARNm de la D6 desaturasa hepática por el método del Northern blot, quedó demostrado que la dieta con 1% de colesterol no lo modificó en todos los períodos del experimento hasta los 21 días (figura 2). En consecuencia el efecto depresor del colesterol sobre la actividad de la D6 desaturasa no se produciría a ese nivel.

• **Efecto del colesterol sobre la composición ácida de los lípidos hepáticos**

El efecto del colesterol dietario sobre la composición de los ácidos grasos de los lípidos hepáticos totales y los lípidos microsomales correspondientes se ven claramente en los cuadros 2 y 3. En ellos sólo hemos incluido los valores hallados luego de 1 día y 21 días de dieta. Los correspondientes a 7 días pueden consultarse en la publicación referida anteriormente,¹¹ y sólo señalan la progresión de los valores de 1 día a 21 días.

CUADRO 2. Composición de ácidos grasos (peso %) de los lípidos totales de hígado.

Acido graso	1 día		21 días	
	Control (a)	Colesterol (b)	Control (e)	Colesterol (f)
16:0	20.24 ±1.00	19.68 ±1.57	21.53 ±0.82	16.84 ±0.20 (e***)
16:1	2.05 ±0.06	2.82 ±0.31 (a*)	2.18 ±0.27	6.54 ±0.82 (b***, e***)
18:0	20.77 ±0.43	18.58 ±1.20	22.77 ±2.07	14.36 ±1.25 (b**, e***)
18:1 n-9	25.54 ±0.42	30.06 ±2.71 (a***)	25.00 ±0.66	45.66 ±2.03 (b***, e***)
18:2 n-6	5.60 ±0.34	5.78 ±0.40	6.24 ±0.10	4.67 ±0.30 (b***, e***)
20:3 n-9	8.43 ±1.03	7.63 ±0.69	3.82 ±1.19 (a***)	4.12 ±1.07 (b***)
20:4 n-6	12.63 ±0.83	11.00 ±0.73	14.06 ±1.35	5.65 ±0.28 (b***, e***)
22:6 n-3	2.45 ±0.33	2.25 ±0.37	2.29 ±0.40	0.95 ±0.01 (b***, e***)

Se consideraron únicamente los principales ácidos grasos. Los valores muestran el promedio ±DE (n = 5 animales). Las letras y los asteriscos indican la significación de la diferencia entre el valor que acompañan y el del grupo encabezado por la misma letra. ***, p < 0.001. **, p < 0.01. *, p < 0.05.

CUADRO 3. Composición de ácidos grasos (peso %) de los lípidos microsomales de hígado.

Acido graso	1 día		21 días	
	Control (a)	Colesterol (b)	Control (e)	Colesterol (f)
16:0	19.58 ±0.25	20.16 ±1.13	22.13 ±1.94 (a*)	20.39 ±0.39
16:1	1.95 ±0.07	2.41 ±0.31	2.13 ±0.21	4.14 ±0.38 (b***, e***)
18:0	21.25 ±0.93	20.05 ±1.76	23.92 ±2.87	20.09 ±0.26 (e*)
18:1 n-9	24.31 ±0.31	26.57 ±1.51	24.45 ±1.87	29.05 ±1.58 (e**)
18:2 n-6	4.53 ±0.06	5.19 ±0.20	5.29 ±0.32	6.22 ±0.33 (b*)
20:3 n-9	10.60 ±0.95	9.50 ±0.65	5.79 ±0.41 (a***)	6.91 ±1.18 (b***)
20:4 n-6	12.76 ±0.11	11.63 ±1.15	12.60 ±2.33	9.65 ±1.27 (e*)
22:6 n-3	2.62 ±0.06	2.17 ±0.26	1.68 ±0.22 (a**)	1.63 ±0.37

Se consideraron únicamente los principales ácidos grasos. Las cifras indican el promedio ± DE de 5 animales. Las letras y los asteriscos indican la significación de las diferencias entre el valor que acompañan y el del grupo encabezado por la misma letra. ***, p < 0.001. **, p < 0.01. *, p < 0.05.

Tanto en los lípidos totales hepáticos como microsomales se observa que la dieta pobre en ácido linoleico provoca en los animales una cierta carencia de AGE debido a los bajos contenidos de ácido linoleico hallados que, sin embargo, se mantienen constantes y similares tanto en los animales control como en los tratados con colesterol. Ese efecto carencial también se manifiesta por la aparición del ácido eicosa-5,8,11-trienoico (20:3n-9) derivado del ácido oleico.

El colesterol provocó una disminución progresiva del ácido araquidónico desde el primer día hasta los 21, tanto en hígado total como en sus microsomas. El descenso de la proporción de 22:6n-3 sólo fue significativo en los lípidos totales hepáticos; sin embargo, hay que señalar que ese ácido, y debido a la composición ácida de la dieta, es sólo un componente minoritario. Los datos concuerdan con el resultado que puede producir sobre la composición lipídica la disminución de la actividad de las D6 y D5 desaturasas, y que también se ha observado por la acción de otros factores moduladores de esas enzimas.12,13 Tanto en los lípidos totales del hígado o sus microsomas (cuadros 2 y 3) y en los ésteres de colesterol respectivos11 observamos claramente que el colesterol provoca un incremento progresivo de la proporción de los ácidos palmítico y oleico, que sabemos son sintetizados por la D9 desaturasa a partir de los ácidos palmítico y esteárico, respectivamente. Estos datos, en consecuencia, se correlacionan bastante bien con el aumento del ARNm y actividad de la D9

desaturasa hepática observados en las figuras 1 y 2. Además, están de acuerdo con resultados observados anteriormente^{5,6,14} en animales en los cuales el colesterol se agregó a una dieta rica en ácido linoleico.

Discusión

• Incorporación del colesterol dietario en el hígado

Los resultados señalados muestran claramente (cuadro 1) que el colesterol ingerido llega enseguida al hígado y en el retículo endoplásmico no incrementa realmente la proporción de colesterol libre sino la del esterificado, sólo hasta cierto límite. Esta esterificación la realiza la acil-CoA colesterol aciltransferasa (ACAT), enzima localizada en esa organela, que se presenta en los roedores en dos formas ACAT-1 y ACAT-2.^{15,16} Sin embargo, la enzima realmente activa en hígado sería la ACAT-2. El exceso de ésteres de colesterol es aparentemente removido del retículo endoplásmico; por un lado, pasaría al citosol formando las partículas citosólicas (cytosolic droplets)¹⁷ y tornando al colesterol inofensivo para la célula, y por otro lado, pasándolos al torrente sanguíneo bajo la forma de lipoproteínas junto a la apoproteína B y triacilgliceroles.¹⁸ El incremento progresivo y continuo de la proporción del colesterol esterificado sobre el libre en el hígado total observado en el cuadro 1 por efecto de la incorporación del colesterol a la dieta está de acuerdo con esa interpretación. Además, esos resultados sugieren que la ACAT cumpliría una función importante en la homeostasis del colesterol libre celular.

• Efecto sobre la D9 desaturasa

Los resultados presentados en las figuras 1 y 2 claramente señalan, comparados con los de las publicaciones de Leikin y colaboradores^{5,6} y Landau y colaboradores,¹⁴ que tanto en los animales alimentados con una dieta rica en ácido linoleico, que deprime su actividad,¹⁹ como con una dieta pobre, que corresponde a este experimento, el agregado de 1% de colesterol en los alimentos aumenta en ambos casos no sólo el ARNm de la D9 desaturasa hepática (SCD-1) sino también su actividad enzimática. En el experimento presente el incremento del ARNm precede al de la actividad enzimática. Es importante señalar que de las dos formas SCD-1 y SCD-2 de la D9 desaturasa halladas hasta ahora en la rata (en la laucha se encontró también una isoforma SCD-3), la forma SCD-1 es típica del hígado y desatura tanto a la palmitoil-CoA como a la estearoil-CoA. Esa isoforma es la que activa el colesterol, según resulta de los experimentos señalados. Es importante además señalar que el incremento de la actividad de la D9 desaturasa hepática que produce el colesterol se adiciona en el presente experimento al que ocasiona ya la dieta básica pobre en ácido linoleico. Este efecto aditivo se manifiesta también en el aumento de los ya altos contenidos de ácido oleico de los lípidos hepáticos totales y microsomales (cuadros 2 y 3) y en los ésteres del colesterol¹¹ al ingerir las ratas el colesterol. Ese aumento de la relación 18:1n-9/18:0 en los fosfolípidos microsomales produce un efecto incrementador de la fluidez de esas membranas que puede acarrear efectos biológicos importantes y compensar, por ejemplo, otros cambios provocados por el descenso en la fosfatidilcolina de las especies moleculares 18:0-20:4 y 16:0-20:4.²⁰ Es esperable que el efecto observado del colesterol sobre la D9 desaturasa esté mecanísticamente relacionado con la activación y desactivación de algún sterol regulatory element binding protein (SREBP) que en sus diversas formas 1a, 1c y 2 intervienen una vez truncados como factores de transcripción a nivel nuclear. Sus mecanismos de activación y funciones están en pleno período de investigación, pero se sabe ya que regulan la transcripción de una serie de enzimas sintetizadoras de ácidos grasos, entre ellas las desaturasas.^{21,22}

• Efecto sobre las D6 y D5 desaturasas

La depresión que provoca el colesterol de la dieta sobre la actividad de las D6 y D5 desaturasas hepáticas observada en animales alimentados con raciones ricas en ácido linoleico,^{5,6} se repite en este experimento con raciones pobres en ese ácido esencial (figura 1). Ello demuestra que el efecto depresor del colesterol se observa aún pese al aumento del ARNm de esas enzimas que provoca por sí una dieta pobre en linoleico.^{9,10} El descenso de esas actividades enzimáticas explicarían bien (y consideramos que son la causa fundamental) la disminución de la proporción del ácido araquidónico en los lípidos hepáticos totales y microsomales y del 22:6n-3 en los lípidos hepáticos totales (cuadros 2 y 3) al disminuir su biosíntesis. Ellos son ácidos grasos indispensables y fundamentales. Ello también fue observado^{5,6} ocurre con las ratas alimentadas con dietas ricas en ácido linoleico. Bernasconi y colaboradores²⁰ además demostraron que el agregado de colesterol a una dieta rica en linoleico deprimía específicamente la proporción de las especies moleculares de fosfatidilcolina microsomal 18:0/20:4n-6 y 16:0/20:4n-6, aumentando las especies que contenían 18:1. Pero ahora adquiere un significado nutricional más importante porque demuestra que animales o seres humanos que están al borde de una carencia de ácidos grasos esenciales pueden caer en ella al ingerir cantidades mayores de colesterol. Este caso puede ser bastante frecuente en pueblos desnutridos, pero menos posible en aquellos que se alimentan con la comúnmente llamada en Estados Unidos

western diet, que es muy rica en ácido linoleico de origen vegetal. Por otro lado, la ingestión de alimentos de origen animal ricos en ácido araquidónico o 22:6n-3, éste último presente en pescados marinos especialmente, compensarían esa carencia a pesar de disminuir aún más la actividad de las D6 y D5 desaturasas.^{23,24} La figura 2 además señala que el efecto depresor del colesterol sobre la D6 desaturasa no se produciría provocando menor abundancia de su ARNm. Ello también aparentemente descartaría una intervención del SREBP en tal efecto porque se ha probado que al menos el SREBP-1c activa a las D6 y D5 desaturasas activando la transcripción de los ARNm de esas desaturasas.²² Hasta ahora, en consecuencia, sólo se deduce que esa modulación la produciría el colesterol aparentemente en un paso posterior al del ARNm. Tampoco hemos podido confirmar la hipótesis vertida por nosotros^{5,6} anteriormente, que tal regulación se podría producir por alteración de la estructura y propiedades biofísicas de la membrana microsomal.

Hasta ahora no hemos determinado cuál es el efecto directo de la dieta con colesterol sobre la abundancia del ARNm de la D5 desaturasa, pero la similitud de la secuencia de los nucleótidos de los genes de ambas D6 y D5 desaturasas,^{10,25} la existencia de una región común de 11.000 bp para ambos genes¹⁰ y la extraordinaria similitud de su regulación en los animales por los diversos factores²⁶ permiten prever que debe ser muy semejante al que ejerce sobre la D6 desaturasa. De cualquier manera los resultados señalan que el mecanismo modulador de la actividad de las D6 y D5 desaturasas por acción del colesterol sería diferente del empleado para la D9 desaturasa. En conclusión, y especialmente debido al efecto depresor del colesterol dietario sobre la actividad de las D6 y D5 desaturasas, aquel disminuye el contenido de los ácidos indispensables araquidónico y docosahexenoico (n-3) en los lípidos. Ello trae con consecuencia, sobre todo en animales y seres humanos que se alimentan con dietas pobres en los ácidos grasos esenciales de origen vegetal linoleico y γ -linolénico, un estado de verdadera carencia de ácidos grasos esenciales. Este problema puede ser importante, fundamentalmente en los pueblos desnutridos. El efecto se adicionaría así a los problemas que provoca el exceso de colesterol en aquellos pacientes que tienen problemas en su metabolismo.

Abreviaturas. AGE, ácidos grasos esenciales. SCD-1, estearoil-CoA desaturasa-1. SREBP, sterol regulatory element binding protein

BIBLIOGRAFIA

1. Burr G.O., and Burr M.M. (1929) A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J. Biol. Chem.* 82:345-367.
2. Brenner R.R. (1977) Regulatory function of $\Delta 6$ desaturase key enzyme of polyunsaturated fatty acid synthesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 83: 85-101.
3. Holman R.T., and Peiffer J.J. (1960) Acceleration of essential fatty deficiency by dietary cholesterol. *J. Nutr.* 70: 411-417.
4. Gambal D., and Quackenbush F.W. (1960) Effect of cholesterol and other substances on essential fatty acid deficiencies. *J. Nutr.* 70: 497-501.
5. Leikin A.I., and Brenner R.R. (1987) Cholesterol-induced microsomal changes modulate desaturase activities. *Biochim. Biophys. Acta* 922: 294-303.
6. Leikin A.I., and Brenner R.R. (1988) In vivo cholesterol removal from liver microsomes induces changes in fatty acid desaturase activities. *Biochim. Biophys. Acta* 963: 311-319.
7. Garg M.L., Snowswell A.M., and Sabine J.R. (1986) Influence of dietary cholesterol on desaturase enzymes of rat liver microsomes. *Prog. Lipid Res.* 25: 639-644.
8. Igal R.A., and Gómez Dumm I.N.T. de (1994) Changes in adrenal gland and liver polyunsaturated fatty acids biosynthesis in hypercholesterolemic rats. *Nutr. Res.* 14: 241-254.
9. Nakamura M.T., Cho H.P., and Clarke S.D. (2000) Regulation of hepatic $\Delta 6$ desaturase expression and its role in the polyunsaturated fatty acid inhibition of fatty acid synthase gene expression in mice. *J. Nutr.* 130: 1561-1565.
10. Cho H.P., Nakamura M.T., and Clarke S.D. (1999) Cloning expression and fatty acid regulation of the human $\Delta 5$ desaturase. *J. Biol. Chem.* 274: 37335- 37339.
11. Brenner R.R., Bernasconi A.M., González M.S., and Rimoldi O.J. (2002) Dietary cholesterol modulates $\Delta 6$ and $\Delta 9$ desaturase mRNAs and enzymatic activity in rats fed a low-EFA diet. *Lipids* 37: 375-383.
12. Brenner R.R., Bernasconi A.M., and Garda H.A. (2001) Effect of experimental diabetes on the fatty acid composition, molecular species of phosphatidyl-choline and physical properties of hepatic microsomal membranes. *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids* 63: 167-176.

13. Brenner R.R., Ayala S., and Garda H.A. (2001) Effect of dexamethasone on the fatty acid composition of total liver microsomal lipids and phosphatidyl-choline molecular species. *Lipids* 36: 1337-1341.
 14. Landau J.M., Sekowski A., and Hamm M.W. (1997) Dietary cholesterol and the activity of stearoyl-CoA desaturase in rats: Evidence for an indirect effect. *Biochim. Biophys. Acta* 1345: 349-357.
 15. Cases S., Novak S., Zheng Y., Myers H.M., Lear S.R., Sandet E., Welch C.B., Luses A.J., Spencer T.A., Krause B.R., Erickson S.K., and Farese R.V. (1998) ACAT-2, Second mammalian acyl-CoA: Cholesterolacyltransferase. *J. Biol. Chem.* 273: 26755-26764.
 16. Buhman K.F., Accad M., and Farese R.V., Jr. (2000) Mammalian acyl-CoA: Cholesterol acyltransferases. *Biochim. Biophys. Acta* 1529: 142-154.
 17. Kellner-Weibel G., McHendry-Rinde B., Haynes M.P., and Adelman S. (2001) Evidence that newly synthesized esterified cholesterol is deposited in existing cytoplasmic lipid inclusions. *J. Lipid Res.* 42: 768-777.
 18. Davis R. A. (1999) Cell and molecular biology of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by the liver. *Biochim. Biophys. Acta* 1440: 1-31.
 19. Ntambi J.M. (1992) Dietary regulation of stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression in mouse liver. *J. Biol. Chem.* 267: 10925-10930.
 20. Bernasconi A.M., Garda H.A., and Brenner R.R. (2000) Dietary cholesterol induces changes in molecular species of hepatic microsomal phosphatidyl choline. *Lipids* 35: 1335- 1344.
 21. Shimomura I., Shimano H., Korn B.S., Bashmakov Y., and Horton J.D. (1998) Nuclear sterol regulatory element-binding proteins activate genes responsible for entire program of unsaturated fatty acid biosynthesis in transgenic mouse liver. *J. Biol. Chem.* 273: 35299-35306.
 22. Matsuzaka T., Shimano H., Yahagi N., Amemiya-Kudo, M., Yoshikawa T., Hasty A.H., Tamura Y, Osuga J., Okazaki H., Iizuka Y., Takahashi A., Sone H., Gotoda T., Ishibashi S., and Yamada N. (2002) Dual regulation of mouse Δ^5 and Δ^6 desaturase gene expression by SREBP-1 and PPAR- γ . *J. Lipid Res.* 43: 107-111.
 23. Brenner R.R., Peluffo R.O., Nervi A.M., and De Tomás M.E. (1969) Competitive effect of α and γ -linolenyl-CoA and arachidonyl-CoA in linoleyl-CoA desaturation to γ -linolenyl-CoA. *Biochim. Biophys. Acta* 176: 420-422.
 24. Brenner R.R., and Peluffo R.O. (1967) Inhibitory effect of docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoic acid upon the oxidative desaturation of linoleic into γ -linolenic acid and the α -linolenic into octadeca-6,9,12,15-tetraenoic acid. *Biochim. Biophys. Acta* 137: 184-186.
 25. Zolfaghari R., Cifelli C.J., Banta M.D., and Ross A.C. (2001) Fatty acid Δ^5 desaturase mRNA is regulated by dietary vitamin A and exogenous retinoic acid in liver of adult rats. *Arch. Biochem. Biophys.* 391: 8-15.
 26. Brenner R.R. (2002) Hormonal modulation of Δ^6 and Δ^5 desaturases: Case of diabetes. *Prostaglandins, Leukot. & Essent. Fatty Acids* (En prensa).
-

EL CONSUMO DE PESCADO SE RELACIONA CON MENOR RIESGO DE DEMENCIA



Dra. Pascale Barberger-Gateau

Profesora de la Unidad INSERM U330, Université Victor Ségalen Bordeaux 2. Corresponsable del Equipo de Estudios sobre Envejecimiento. Último trabajo publicado: *Fish, meat, and risk of dementia: cohort study*, British Medical Journal 325:932-933, 2002.

Bordeaux, Francia (**especial para SIIC**)

El consumo frecuente de pescado podría tener un efecto protector frente a la demencia, de acuerdo con los hallazgos de la **doctora Pascale Barberger-Gateau**. La investigadora detalló a **SIIC** que **"esta relación puede explicarse por la presencia de los ácidos grasos poliinsaturados de la familia n-3, que están contenidos en los aceites de pescado"**.

Los trabajos previos de la **doctora Barberger-Gateau** se han publicado en revistas como European Journal of Clinical Nutrition, Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, y Neuroepidemiology, entre otras. Recientemente, la experta dirigió una investigación que incluyó a más de 1 600 personas ancianas de una región de Francia, que formaron parte del estudio PAQUID. En 1991 y 1992, los participantes completaron un cuestionario de frecuencia de ingesta de alimentos, a partir del cual se estimó su consumo de pescados, mariscos y carnes rojas.

En los años siguientes se evaluó, periódicamente, el desempeño cognitivo de los ancianos, y se registraron los casos con diagnóstico confirmado de demencia. Luego de siete años, se detectaron 170 casos, incluyendo 135 con enfermedad de Alzheimer.

La **doctora Barberger-Gateau** demostró, a partir de estos datos, que existe una relación entre el nivel de consumo de pescado o mariscos y el riesgo de padecer demencia. Por otra parte, la ingesta de este tipo de alimentos resultó más frecuente en los participantes con un mayor nivel de educación.

La investigadora explicó estas observaciones en una entrevista exclusiva con **SIIC**, en la cual adelantó los objetivos de su próxima investigación.

SIIC: ¿Podría describir el estudio PAQUID?

Dra. Pascale Barberger-Gateau: El trabajo PAQUID ("Quid sur les Personnes Agées?", que significa "¿Qué pasa con las personas ancianas?"), es un estudio prospectivo de cohorte, cuyos objetivos son describir el envejecimiento cognitivo y funcional, e identificar a sus determinantes.

Una muestra de 3 777 residentes de la comunidad de 65 años o más fue extraída al azar de 75 pueblos del sudoeste de Francia. Los participantes recibieron en sus hogares la visita de un psicólogo para la entrevista inicial en 1988 y 1989, y luego participaron del seguimiento. La entrevista sobre las costumbres dietarias fue realizada en 1991. Ustedes pueden encontrar más información sobre este trabajo en nuestro sitio en Internet.

SIIC: ¿Cómo se diagnosticaron los casos de demencia o de enfermedad de Alzheimer?

P.B.G.: Los casos incidentes de demencia se identificaron mediante un rastreo activo en dos fases, durante cada visita de seguimiento. Este se basó en la detección de los casos posibles por parte del psicólogo, y en la confirmación del neurólogo. Todos los participantes que habían obtenido resultados menores en tres puntos o más en el cuestionario del Mini-Mental Status Examination con respecto a la visita anterior, o en quienes el psicólogo sospechaba demencia, de acuerdo con los criterios del DSM-III, fueron visitados por el neurólogo, quien confirmó o no el diagnóstico y determinó la etiología (siendo la más frecuente la enfermedad de Alzheimer).

SIIC: Ustedes observaron una interacción entre la educación y el consumo de pescado, en el riesgo de demencia. ¿Podría explicar esta relación?

P.B.G.: No se trató de lo que un epidemiólogo llamaría "interacción". La fuerza de la asociación entre el consumo de pescado o de mariscos y la demencia se redujo levemente cuando se tuvo en cuenta el nivel de educación. Sin dudas, las personas con mayor nivel de educación en nuestro estudio consumían pescado o mariscos con mayor frecuencia, y la educación se asoció también de manera

independiente con un menor riesgo de demencia, tanto en el estudio PAQUID como en otros estudios europeos. En consecuencia, tanto la educación como el hecho de consumir pescado habitualmente contribuyen a la disminución del riesgo de demencia.

SIIC: ¿Qué mecanismo determina esta reducción del riesgo?

P.B.G.: No puede concluirse a partir de este estudio que el consumo de pescado reduzca el riesgo de demencia. Yo preferiría decir que demostramos que las personas que consumen pescado habitualmente tienen un menor riesgo de padecer esta patología.

Esta relación puede explicarse por la presencia de los ácidos grasos poliinsaturados de la familia n-3, que está contenidos en los aceites de pescado, lo cual es plausible biológicamente. Pero también puede deberse a otras características de los consumidores habituales de pescado, que nosotros no pudimos controlar en nuestro análisis, tales como una dieta sana en general o una red social estimulante.

Se han encontrado evidencias previas de esta relación en el estudio Rotterdam (del doctor Kalmjin y sus colaboradores) y en los estudios ecológicos publicados por el doctor Grant.

SIIC: De acuerdo con sus resultados, el consumo de pescado tiene un efecto protector frente a la demencia, pero un efecto menos importante sobre la enfermedad de Alzheimer. ¿Cómo puede explicarse este hecho?

P.B.G.: No podemos decir que el efecto frente a la enfermedad de Alzheimer haya sido menos importante. La magnitud del riesgo relativo fue bastante similar, y el mayor intervalo de confianza obtenido puede explicarse a partir del menor tamaño de muestra cuando se restringió el análisis a los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Se necesitarían más participantes para evaluar si existe un efecto diferente en esta patología y en la demencia vascular, la segunda causa en frecuencia en nuestra muestra.

SIIC: ¿Qué otros factores nutricionales podrían haber influido en estos resultados?

P.B.G.: Los resultados pueden haber estado influidos por una dieta sana en general, incluyendo un consumo frecuente de frutas y verduras (ricas en antioxidantes como vitamina C y beta-caroteno), de aceites vegetales (ricos en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados y en vitaminas antioxidantes) o el consumo moderado de vino (que aporta polifenoles, que también son antioxidantes potentes).

En estos participantes, no encontramos ninguna relación entre el consumo de frutas o verduras y el riesgo de demencia. El ajuste estadístico por el consumo de vino no modificó la relación entre la ingesta de pescado y la demencia. No contamos con información sobre su consumo de aceites.

SIIC: ¿Cómo podrían confirmarse estos resultados?

P.B.G.: Es necesario contar con más información sobre los factores dietarios relacionados con la demencia, ya que esta es un área de investigación promisoría.

Nosotros estamos desarrollando una encuesta nutricional más detallada, en otro estudio longitudinal de ancianos franceses residentes en la comunidad, para confirmar nuestros resultados y conocer mejor los posibles factores de confusión. Los datos provenientes de otros países también nos brindarán más evidencias de esta relación.

El potencial efecto protector de los ácidos grasos poliinsaturados de la familia n-3 contenidos en los aceites de pescado frente a la demencia debería ser demostrado en estudios con controles y de asignación al azar, antes de implementar alguna recomendación dietaria al respecto.

Las observaciones de la doctora Barberger-Gateau demuestran que los nutrientes aportados por el pescado podrían tener un efecto protector frente a la demencia. De acuerdo con la experta, este hecho debe confirmarse en investigaciones futuras.