
Resúmenes SIIC

● REVISAN LA INFLUENCIA DEL DEFICIT DE MAGNESIO EN EL ESTRES

Chapel Hill, EE.UU.

El déficit de magnesio y el exceso de catecolaminas liberadas en el estrés incrementan los trastornos como arritmias e hipertensión y casos de muerte súbita. En este estudio se analiza la influencia del déficit de magnesio en diversas enfermedades asociadas con estrés y las circunstancias en que su aporte puede ser beneficioso.

Journal of the American College of Nutrition 13(5):429-446, Oct 1994

Autores:
Seelig MS

Título original:

Consequences of Magnesium Deficiency on the Enhancement of Stress Reactions; Preventive and Therapeutic Implications (A Review)

Título en castellano:

Consecuencias de la Deficiencia de Magnesio en el Incremento de las Reacciones por Estrés; Implicancias para la Prevención y el Tratamiento (Una Revisión)

Introducción

En situaciones de estrés se liberan catecolaminas y corticoides cuya función es incrementar la presencia de sustratos celulares necesarios para la producción de energía y para el adecuado funcionamiento muscular y cardiovascular; sin embargo, la liberación excesiva causa trastornos como consecuencia de la pérdida e inactivación de magnesio. En diversas situaciones clínicas, entre ellas infarto agudo de miocardio, asma bronquial y casos de muerte súbita, el déficit de magnesio (por la enfermedad en sí o por los tratamientos; por ejemplo, con diuréticos o broncodilatadores) parece incrementar la morbimortalidad. Asimismo, en las mujeres embarazadas los requerimientos de magnesio aumentan como consecuencia del estrés relacionado con el parto.

Interacción entre estrés, hormonas de estrés y magnesio

Estudios en seres humanos y en animales de experimentación demostraron que el estrés físico o emocional induce la liberación de catecolaminas y corticoides de la médula adrenal, lo que se asocia con aumento de las concentraciones de estas hormonas en sangre y orina. En situaciones de estrés, el corazón también puede sintetizar, almacenar y liberar catecolaminas (norepinefrina). En estudios que evaluaron la secreción de catecolaminas por parte de gránulos extraídos de la médula adrenal o de terminales nerviosos colocados en soluciones con diferentes concentraciones de magnesio y calcio, se observó que estos gránulos liberaban más catecolaminas en las soluciones

con concentraciones bajas de magnesio y altas de calcio, y viceversa.

La hipomagnesemia es un trastorno frecuente en pacientes con niveles sanguíneos de catecolaminas elevados; entre ellos, pacientes con infarto agudo de miocardio o en posoperatorio de cirugía cardíaca. La infusión endovenosa continua de magnesio (60 mg/kg) mejora el control prequirúrgico y posquirúrgico de los pacientes con feocromocitoma e inhibe la liberación de catecolaminas asociada con la intubación traqueal. Asimismo, se comprobó en voluntarios sanos que la infusión de epinefrina o de salbutamol (agonista adrenérgico-2) reduce los niveles sanguíneos de magnesio.

Otras hormonas que se liberan con el estrés son los esteroides (glucocorticoides y mineralocorticoides). En atletas maratonistas, los niveles de corticoides aumentan progresivamente a lo largo de la competencia y al final alcanzan valores que duplican a los iniciales. La aldosterona y la desoxicorticosterona afectan el metabolismo del magnesio al interferir en su absorción e incrementar su excreción urinaria. En animales de experimentación, la hipomagnesemia incrementa la secreción de mineralocorticoides y provoca hipertrofia del aparato yuxtglomerular. En pacientes con insuficiencia cardíaca en tratamiento crónico con diuréticos, la administración de fármacos que bloquean la acción de la aldosterona puede revertir el déficit de magnesio.

Se ha sugerido que las lesiones miocárdicas inducidas por la liberación de catecolaminas se incrementan en presencia de corticoides, agonistas adrenérgicos y déficit de magnesio. En situaciones de estrés, la liberación de catecolaminas estimula la lipólisis, con lo cual aumenta el número de ácidos grasos disponibles que actúan como fuente de energía. Sin embargo, estas sustancias fijan e inactivan el magnesio a nivel sanguíneo y miocárdico, lo que intensifica el déficit funcional de éste. En pacientes con infarto agudo de miocardio, la liberación de ácidos grasos libres es mayor.

Las dietas abundantes en grasas saturadas provocan hiperlipidemia, aterosclerosis y estimulan la trombogénesis. En estas circunstancias, el déficit de magnesio favorece la coagulación intravascular y la aterogénesis. Estudios experimentales efectuados en modelos de lesión endotelial mostraron que el tratamiento con magnesio antagoniza la agregación plaquetaria. En animales de experimentación, la hipomagnesemia estimula la síntesis de prostanoïdes, con mayores niveles de tromboxano A (vasoconstrictor) que de prostaciclina (vasodilatadora). En hombres sanos, la infusión de magnesio aumenta significativamente los niveles de prostaciclina y reduce la síntesis de tromboxano B2. Otras sustancias que ejercen acciones tóxicas a nivel cardíaco son los radicales libres. En un estudio realizado en la India se observó que la ingesta de alimentos ricos en antioxidantes y magnesio tuvo efecto cardioprotector en pacientes con enfermedad cardíaca.

Reacciones cardiovasculares frente al estrés intensificadas por el déficit de magnesio

En situaciones de estrés secundarias a esfuerzos físicos o emociones fuertes, las catecolaminas, liberadas en exceso, pueden desencadenar una respuesta cronotrópica que incrementa las posibilidades de arritmias, lesión miocárdica y muerte súbita. En ratas, la infusión de norepinefrina e isoproterenol induce la presencia de lesiones cardíacas focales y alteraciones electrolíticas (pérdida de magnesio, luego de potasio y aumento de sodio y calcio).

La personalidad influye en las respuestas cardiovasculares al estrés. Los individuos con personalidad tipo A tienen menor tolerancia al estrés, mayor secreción de catecolaminas y menor concentración de magnesio en sangre que los pacientes con personalidad tipo B. El estrés emocional es un factor importante en la aparición de hipertensión. En individuos hipertensos, niveles plasmáticos de renina altos se asocian con concentraciones intracelulares y plasmáticas de magnesio bajas. En animales de experimentación en los que se indujo hipertensión arterial por exceso de sodio en la dieta, nefrectomía o isquemia renal, se hallaron bajas concentraciones de magnesio libre intracelular.

Toxemias del embarazo, cardiomiopatía periparto y síndrome de muerte súbita del lactante

En las pacientes con preeclampsia o eclampsia, la lesión endotelial (reflejada por altos niveles de fibronectina) favorece la aparición de hiperagregabilidad plaquetaria, trombosis microvascular y la liberación de tromboxanos. Las pacientes con eclampsia tienen bajas concentraciones plasmáticas de prostaciclina. En estas pacientes, el tratamiento con magnesio, al incrementar la liberación de

prostaciclina, evita la agregación plaquetaria y la adhesión de éstas al endotelio. El déficit de magnesio durante el embarazo está asociado con mayores complicaciones y con el nacimiento de niños de bajo peso. Estos niños son propensos a reacciones anormales frente a situaciones de estrés y otras enfermedades de la infancia; por ejemplo, los niños nacidos de madres con hipomagnesemia tienen mayor probabilidad de presentar síndrome de distrés respiratorio. Algunos investigadores señalan que trastornos como la apnea neonatal o posneonatal y el síndrome de distrés respiratorio anticipan muerte súbita y sugieren el tratamiento con magnesio. En el síndrome de muerte súbita del lactante están involucrados factores como el estrés y el déficit de magnesio, los cuales son también determinantes en la muerte súbita del adulto.

Otras enfermedades

La migraña es otra de las enfermedades relacionadas con estrés, hipomagnesemia, mayor agregación plaquetaria y disminución del flujo cerebral. Por otra parte, la desnutrición se asocia con déficit de magnesio. En los individuos con desnutrición grave (por ejemplo, los presos en campos de concentración) el estrés provocado por el hambre se asocia a nivel cardíaco con ruptura miofibrilar y muerte súbita. En los sobrevivientes de los campos de concentración, el déficit de magnesio suele persistir durante meses, a pesar de una adecuada alimentación y del suplemento diario de magnesio en altas dosis.

La obesidad puede relacionarse con trastornos en el metabolismo del magnesio. Las personas obesas en dieta para adelgazar también pueden sufrir arritmias y muerte súbita. En modelos animales obesos a los que se deja de alimentar se encontró a nivel miocárdico depleción de magnesio grave.

En ratas, se ha observado que una de las primeras reacciones frente al estrés consiste en la aparición de úlceras pépticas. Se cree que el estrés –fundamentalmente si se asocia con déficit de magnesio– sensibiliza la mucosa y la hace más vulnerable frente a diversos irritantes. La incidencia de estas úlceras disminuye con la administración de magnesio. Si bien se desconoce el mecanismo por el cual ocurre esto, el déficit de magnesio incrementaría la aparición de úlceras por estrés al estimular la secreción de histamina (en ratas, la hipomagnesemia estimula la degranulación mastocitaria, con la consecuente liberación de histamina).

En los pacientes con crisis asmática se liberan catecolaminas y corticoides endógenos como consecuencia del estrés provocado por la dificultad respiratoria. En el tratamiento se pueden emplear teofilina y agonistas adrenérgicos que, junto con las catecolaminas mencionadas, disminuyen las concentraciones de magnesio. La intoxicación con teofilina, un proceso semejante a los modelos experimentales de hipomagnesemia, se contrarresta con la administración de magnesio. Algunos estudios clínicos han descrito la utilidad del magnesio como tratamiento de los pacientes con crisis asmática.

Estrés atlético, desempeño y magnesio

Estudios efectuados en ratas demostraron que dietas con bajo aporte de magnesio se asocian con disminución de la capacidad de ejercicio. En seres humanos, diversos estudios realizados en maratonistas o atletas bien entrenados informaron que los niveles de magnesio en sangre descienden al final de la competencia. Algunos investigadores señalan que, además, hay una disminución correlativa de los niveles de magnesio eritrocitario; pero este hallazgo no es constante. En los atletas que realizan actividad física prolongada (marchas de 70 km o más), los niveles de magnesio en sangre comienzan a descender una vez finalizada la competencia; a las 24 horas, estos niveles vuelven a ser normales para luego disminuir nuevamente y permanecer por debajo de lo normal por períodos prolongados (meses). El ascenso de las primeras 24 horas está relacionado con la rabdomiólisis provocada por el ejercicio y con la pérdida de la integridad de las membranas celulares. Cuando el esfuerzo físico es más breve pero de mayor intensidad, la concentración de magnesio en sangre desciende significativamente, con incremento del lactato, del consumo de oxígeno y de las pérdidas urinarias de magnesio. Muchos estudios han evaluado los efectos del suplemento de magnesio; los resultados han sido disímiles. En algunos trabajos, el suplemento se asoció con mejor desempeño y resistencia, mientras que en otros no generó ningún beneficio. Los atletas deben recibir una dieta abundante en magnesio, con un aporte no menor de 6 a 10 mg/kg/día.

Conclusión

Durante el estrés motivado por esfuerzos físicos o alteraciones emocionales se produce una liberación excesiva de catecolaminas y corticoides. En estas circunstancias, la deficiencia de magnesio intensifica la acción deletérea de estas catecolaminas y promueve la vasoconstricción, la agregación plaquetaria y la trombosis. La manifestación clínica puede ser hipertensión, arritmias y muerte súbita. Diferentes trastornos, como infarto agudo de miocardio, asma bronquial y eclampsia, se asocian con déficit de magnesio. Algunos estudios clínicos, finalizan los autores, sugieren que en estos cuadros el tratamiento con magnesio es beneficioso.

Autoevaluación de Lectura

El déficit de magnesio se relaciona con situaciones evocadoras de estrés como el ejercicio físico en atletas y con diversas enfermedades. ¿En cuál de las afecciones mencionadas a continuación el déficit de magnesio cumple un papel relevante?

A. Infarto agudo de miocardio.

B. Asma bronquial.

C. Eclampsia.

D. Úlcera por estrés.

E. Todas son correctas.

Respuesta Correcta

● REVISAN EL CONCEPTO DE SÍNDROME METABÓLICO

Newcastle, Reino Unido

En el presente trabajo se analiza el concepto de síndrome metabólico, su desarrollo histórico, las diferentes definiciones vigentes, su lugar en la predicción de enfermedad cardiovascular y su valor para la práctica cotidiana y para la salud pública.

Journal of the Royal Society of Medicine 99(9): 457-462, Sep 2006

Autores:

Unwin N

Título original:

The Metabolic Syndrome

Título en castellano:

El Síndrome Metabólico

Introducción

Diversos estudios prospectivos indican que el síndrome metabólico es un importante predictor de riesgo cardiovascular. Existen al menos cinco definiciones de este síndrome y, si bien difieren en

puntos de corte específicos, todas afirman la relevancia de trastornos como la obesidad abdominal, hipertensión arterial, dislipidemia y resistencia a la insulina.

Para el autor de la presente revisión hay muchos interrogantes sin responder con respecto a la fisiopatogenia de este síndrome y su utilidad pronóstica, entre ellos: ¿qué componentes deben ser incluidos?, ¿cuáles son los puntos de corte más adecuados?, ¿cómo considerar las diferencias entre los sexos y los distintos grupos étnicos? A su vez, ¿es mayor el valor predictivo del conjunto de trastornos que su consideración individual?, ¿cuál es la importancia del síndrome para la práctica clínica y la salud pública?

En el presente trabajo se pretende dar respuesta a estos interrogantes. Para ello se realizó una revisión en Medline de los artículos que trataban sobre el tema factores de riesgo cardiovascular entre 1966 y junio de 2005.

Orígenes del concepto de síndrome metabólico

Varios investigadores ubican el origen de la definición actual del síndrome metabólico en un trabajo de Reaven, publicado en 1988, donde describió el papel de la resistencia a la insulina en un cuadro que denominó síndrome X. Sin embargo, las raíces del concepto son más lejanas y provienen de estudios epidemiológicos (que identificaron los factores de riesgo cardiovasculares) y clínicos (que estudiaron la patogenia de la diabetes y la aterosclerosis).

El término factor de riesgo se utilizó por primera vez en la publicación inicial del estudio Framingham, donde tras un seguimiento de 6 años se identificó la elevación de la presión arterial, la hipercolesterolemia y los signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda como factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. La presencia conjunta de estos factores no sumaba sino que multiplicaba el riesgo de enfermedad. A partir de 1970 los estudios epidemiológicos incorporaron nuevos factores de riesgo sobre la base de algunos hábitos (tabaquismo), aspectos de la dieta, medidas antropométricas y niveles de lípidos plasmáticos y de glucemia.

El primer trabajo clínico referido al tema fue publicado por Vague y col. a fines de 1940. En este trabajo se describió la relación estrecha que existía entre la distribución androide de la grasa corporal y la aparición de aterosclerosis, diabetes tipo 2 y gota. Estos investigadores pensaban que este tipo de distribución de la grasa corporal (obesidad androide) estaba asociado con un aumento de la actividad del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal que contrarrestaba las acciones periféricas de la insulina.

El primero en reconocer la importancia de la resistencia a la insulina en la patogenia de la diabetes fue Himsworth en 1930. Cuarenta años más tarde, Reaven y col. confirmaron su papel en la diabetes tipo 2 y describieron además que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia acompañante es común en individuos con curvas de tolerancia a la glucosa normales.

Definiciones y descripciones del síndrome metabólico

En 1988 Reaven utilizó el término síndrome X para referirse a la presencia, en un mismo individuo, de hipertensión, intolerancia a la glucosa, niveles reducidos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), elevación de los triglicéridos e hiperinsulinemia. La alteración básica de este síndrome era la resistencia a la insulina y todos los demás factores eran consecuencia de esta anormalidad. Reaven no incluyó en su definición la obesidad abdominal aunque sugirió que mantenerse físicamente activo y evitar la obesidad eran conductas que prevenían la resistencia a la insulina.

El término síndrome X no tuvo gran aceptación y fue gradualmente reemplazado por el de síndrome metabólico, del cual surgieron varias definiciones. Las dos más utilizadas son la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la de la tercera versión del *National Cholesterol Education Program* (NCEP-III) de los EE.UU. Otras entidades como la *American Association of Clinical Endocrinologists* o el *European Group for the Study of Insulin Resistance* elaboraron definiciones propias que son básicamente derivaciones de las definiciones de la OMS y del NCEP-III.

Recientemente, la *International Diabetes Federation* propuso una nueva definición con la esperanza de que se convierta en el estándar internacional. Es similar a la del NCEP-III pero se diferencia en tres aspectos. Primero, porque considera la presencia de obesidad abdominal como fundamental; segundo, porque utiliza niveles menores de glucemia en ayunas y, tercero, porque realiza ajustes por grupos étnicos para medir la circunferencia abdominal.

El síndrome metabólico es un trastorno muy común en muchas partes del mundo que puede afectar entre un sexto y un tercio de la población adulta. Su frecuencia aumenta con la edad y es mayor en hombres que en mujeres. Algunos investigadores sugieren ampliar los componentes del síndrome e incluir la presencia de hiperuricemia y de factores protrombóticos (inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, fibrinógeno) y proinflamatorios (proteína C-reactiva).

Se han utilizado métodos de análisis multivariado para investigar el agrupamiento de los distintos componentes del síndrome metabólico. La técnica más ampliamente usada es el análisis factorial, según la cual es posible explicar la correlación entre dos o más variables a través de un factor común no medido. Si se considera que en los individuos con síndrome metabólico el factor común o determinante es la resistencia a la insulina, entonces todas las demás variables tienen que agruparse en torno de ésta. Sin embargo, los resultados de análisis factoriales realizados en individuos con síndrome metabólico identifican varios factores comunes (hipertensión, dislipidemias, masa corporal) lo que sugiere que además de la resistencia a la insulina hay otros factores que condicionan las variables como los niveles de glucemia, lípidos, insulina y presión arterial.

Si se toman en cuenta las dos definiciones más usadas de síndrome metabólico diversas personas pueden tener la enfermedad pero casi sin compartir factores de riesgo. En el caso de la definición del NCEP-III dos individuos pueden tener la enfermedad y compartir sólo uno de los componentes del síndrome, mientras que si se aplica la definición de la OMS sucede algo similar. El autor cree que estos individuos, que presentan distintos factores de riesgo, tienen la misma enfermedad pero pronósticos diferentes.

La evidencia actual sugiere que los pacientes con síndrome metabólico presentan mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de diabetes. Según las características de la población estudiada y del tiempo de seguimiento, los estudios informan un incremento que oscila entre 30% y 400% en el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Desde el punto de vista clínico es importante reconocer si el diagnóstico de síndrome metabólico tiene mayor valor predictivo que sus componentes o factores de riesgo individuales. Recientemente cinco estudios analizaron este asunto. En ninguno se encontró que agrupar los componentes individuales en torno de un síndrome (en este caso el síndrome metabólico) tuviera mayor valor predictivo que la consideración aislada de estos componentes.

Tampoco se demostró que el valor predictivo del síndrome metabólico fuera superior al de otros puntajes pronósticos de enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, en un estudio clínico realizado en San Antonio, EE.UU., individuos sin diabetes ni enfermedad cardiovascular fueron seguidos a lo largo de 7 y 8 años. Al finalizar el estudio se demostró que la ecuación de riesgo de Framingham tuvo mayor sensibilidad para la predicción de enfermedad cardiovascular que la presencia de síndrome metabólico. En trabajos realizados en Europa se encontraron similares resultados (el puntaje de prevención utilizado fue superior al del síndrome metabólico).

Para el autor la mejor sensibilidad predictiva de los puntajes clásicos (el Framingham y el europeo) con respecto al síndrome metabólico se explica por la forma en que se consideran los factores de riesgo. En los puntajes clásicos hay factores de mayor peso que otros, es decir, gravitan de manera distinta. Por el contrario, cada uno de los componentes del síndrome metabólico es considerado con igual poder predictivo.

Conclusiones

El autor concluye que es un error adjudicar a un solo trastorno etiológico –la resistencia a la insulina– la causa del síndrome metabólico, ya que esto no se ajusta con los resultados de los estudios clínicos. Sobre la base del conocimiento actual no se sostiene el término “síndrome” en el sentido de una entidad clínica propia asociada con una única fisiopatogenia. Tampoco está demostrado que el valor predictivo del síndrome en su conjunto sea superior al de cada uno de sus componentes ni mejor que el de otros puntajes de riesgo cardiovascular (como el puntaje Framingham o el puntaje europeo). Para el autor, el principal valor que tiene el concepto “síndrome metabólico” en la práctica diaria reside en hacerle recordar al médico que en los pacientes algunos factores de riesgo tienden a agruparse. En términos de salud pública el concepto sirve para resaltar la importancia de ciertos factores de riesgo asociados con la obesidad, como obesidad abdominal y sedentarismo.

Autoevaluación de Lectura

Recientemente la Federación Internacional de Diabetes elaboró una nueva definición de síndrome metabólico que se distingue por:

- A. Considerar la presencia de obesidad abdominal como determinante.
- B. Establecer diferentes puntos de corte para la circunferencia de la cintura de acuerdo con los grupos étnicos.
- C. Considerar un valor de glucemia en ayunas menor que la de otras definiciones.
- D. Todas son correctas.

Respuesta Correcta

● LAS ESTATINAS PODRIAN REDUCIR EL DAÑO PULMONAR ASOCIADO CON EL CIGARRILLO

Los pacientes fumadores que reciben estatinas tienen menor declinación de la funcionalidad respiratoria en el tiempo, a juzgar por los cambios del volumen espiratorio forzado en el primer segundo y de la capacidad vital forzada

Oct 2006

Título original:

Statin Drugs May Protect Smokers' Lungs

Título en castellano:

Las Estatinas Protegerían los Pulmones de los Fumadores

Las estatinas, drogas de primera línea para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la reducción del riesgo cardiovascular, podrían tener un beneficio adicional en pacientes fumadores, al demorar la declinación de la función respiratoria. De hecho, en un trabajo recientemente comunicado por el doctor Walid Younis y colaboradores de la Universidad de Oklahoma, los pacientes fumadores actuales y con antecedente de tabaquismo que recibían estatinas perdieron menos función pulmonar. Hasta el momento, agregaron los especialistas, no se disponía de ningún fármaco que retrasara el daño que ocasiona el cigarrillo sobre los pulmones pero esta observación permite suponer que las estatinas podrían ser de utilidad en el futuro para prevenir millones de casos de enfermedad pulmonar, eventualmente mortal.

El trabajo incluyó a 182 sujetos fumadores y 303 pacientes con antecedente de tabaquismo, todos sometidos a por lo menos 2 espirometrías separadas por un intervalo de 18 a 30 meses. Del total de los pacientes, 319 tenían enfermedad pulmonar obstructiva, 99 presentaban un patrón restrictivo y 67, función respiratoria normal; 238 recibían estatinas.

Los sujetos no tratados perdieron significativamente más función pulmonar, a juzgar por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y la capacidad vital forzada (CVF) en el transcurso de los 18 a 30 meses de observación. El VEF₁ descendió en promedio un 2.5% en los pacientes que recibían estatinas y un 12.8% en los no tratados, mientras que la CVF se redujo en un 1.3% y 10.3%, respectivamente. Asimismo, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tratados con estatinas presentaron sustancialmente menos episodios de reagudización que motivaron visitas de urgencia o internación.

Si bien por el momento no se conoce el mecanismo de acción de las estatinas sobre el pulmón, es muy posible que los efectos beneficiosos se relacionen con la acción antiinflamatoria y sobre el epitelio. Sin embargo, aunque se confirmen estos resultados promisorios, no debe olvidarse que el objetivo principal en sujetos que fuman es alentarlos para que dejen de hacerlo, dado que las estatinas no parecen tener efecto alguno sobre la enfermedad más grave asociada con el cigarrillo que es el cáncer de pulmón.

Otro estudio presentado en la misma conferencia confirmó que las estatinas son útiles para disminuir el número de eventos cerebrovasculares, coronarios y la mortalidad global en pacientes con enfermedad cardíaca. El trabajo realizado por el doctor Gautham Ravipati del *New York Medical College* abarcó 449 pacientes con enfermedad grave de carótidas, 298 tratados con estatinas. El 15% de los tratados en comparación con 68% de los que no recibían estatinas presentó accidente cerebrovascular, eventos coronarios o falleció. El estudio demuestra que todos los sujetos con compromiso de las carótidas y con hipercolesterolemia deberían recibir este tipo de drogas, a menos que presenten alguna contraindicación absoluta para el tratamiento.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué efecto tienen las estatinas sobre los pulmones de los pacientes que fuman?

- A. Ningún efecto.
- B. Aceleran la pérdida de la función respiratoria.
- C. Retrasan la pérdida de la funcionalidad pulmonar.
- D. Depende de la edad del paciente y del tiempo que fuma.

[Respuesta Correcta](#)

● LA DEPRESION Y ANSIEDAD SON TRASTORNOS FRECUENTES EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

Bournemouth, Reino Unido

En las mujeres con diabetes tipo 1 hay una elevada prevalencia de ansiedad clínicamente relevante; en los hombres, en cambio, hay con mayor frecuencia depresión sustancial.

Diabetic Medicine 23(12): 1381-1384, Dic 2006

Autores:

Shaban MC, Fosbury J, Kerr D, Cavan DA

Título original:

The Prevalence of Depression and Anxiety in Adults with Type 1 Diabetes

Título en castellano:

Prevalencia de Depresión y Ansiedad en Adultos con Diabetes Tipo 1

Introducción

La ansiedad, la depresión y los trastornos de la alimentación en pacientes con diabetes tipo 1 han sido muy estudiados. De hecho, la información en conjunto sugiere que la angustia psicológica afecta considerablemente el comportamiento personal relacionado con la enfermedad y con su tratamiento. Por su parte, se sabe que la hiperglucemia persistente se asocia con aumento del riesgo de presentar complicaciones diabéticas. Sin embargo, los resultados sobre la prevalencia de ansiedad y de depresión deben ser interpretados con cuidado y teniendo en cuenta la posible influencia de diversos factores metodológicos.

Por ejemplo, muchos trabajos analizaron en conjunto a pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, pero se sabe que la edad en el momento del diagnóstico, la duración de la patología, el tipo de tratamiento, la presencia de enfermedades intercurrentes y la naturaleza de las complicaciones difieren entre los dos grupos; por lo tanto las observaciones en sujetos con diabetes tipo 1 no son aplicables a aquellos con diabetes tipo 2 y viceversa.

Dos metaanálisis recientes mostraron una conexión entre la diabetes, la ansiedad y la depresión. No obstante, las muestras evaluadas fueron pequeñas y no se aplicaron los mismos instrumentos para determinar la presencia de morbilidad psicológica. En conjunto, la información disponible no permite establecer con precisión que la ansiedad o la depresión sean realmente más comunes en los individuos con diabetes tipo 1, que en sujetos comparables sin dicha enfermedad. Este trabajo tuvo por objetivo determinar la prevalencia de depresión y de ansiedad en personas con diabetes tipo 1 asistidas en un hospital general. Se aplicó la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) para establecer la prevalencia de síntomas compatibles con dichos trastornos; los resultados se compararon con los de una muestra de referencia del Reino Unido.

Pacientes y métodos

Se incluyeron sujetos con diabetes tipo 1 (con parámetros clínicos sugestivos de deficiencia absoluta de insulina, entre ellos, un índice de masa corporal bajo y cetonuria) de 16 a 60 años y con enfermedad de por lo menos un año de duración. Se excluyeron los pacientes de más edad porque se sabe que la incidencia de complicaciones y de secuelas psicológicas es elevada en este grupo etario.

En la primera etapa se aplicaron cuestionarios para conocer el estado psicológico; los participantes completaron el HADS y un cuestionario de variables demográficas. El HADS es un cuestionario bien validado; se lo estudió ampliamente en poblaciones médicas y en ensayos de investigación. Incluye dos subescalas para determinar depresión y ansiedad por separado; el puntaje máximo de cada una de ellas es de 21 puntos (8 a 10 puntos indican sintomatología leve mientras que los puntajes más altos sugieren que ésta es de moderada a grave). Los autores informan que recientemente se publicaron normativas para interpretar los puntajes de dicho instrumento, a partir de datos obtenidos en la población general del Reino Unido (810 hombres y 982 mujeres de 41.5 años en promedio), de manera tal que los resultados del estudio se compararon con dichos parámetros de referencia. También se tuvieron en cuenta los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}).

Resultados

La muestra estuvo integrada por 273 pacientes; el índice de respuesta entre la totalidad de sujetos contactados fue del 55%. La edad promedio de los enfermos fue de 38.7 años; la diabetes tenía un duración media de 17.2 años y la concentración promedio de HbA_{1c} fue de 8.8%. No se registraron diferencias en estas variables en relación con el sexo; tampoco se observaron diferencias en términos de duración de la enfermedad y concentración de HbA_{1c} entre los enfermos que participaron y los que no aceptaron hacerlo.

El 39% de los sujetos (n: 106) alcanzó un puntaje de 8 o más puntos en por lo menos una de las escalas del HADS. Las mujeres presentaron más ansiedad que los hombres (7.6 puntos en promedio en comparación con 5.5 puntos, $p < 0.001$). En cambio, no se observaron diferencias entre hombres y mujeres en el puntaje de depresión (3.2 y 3.7 puntos en promedio, respectivamente). Se registraron diferencias sustanciales con la población de referencia en el porcentaje de hombres con depresión moderada a grave y de mujeres con ansiedad moderada a grave. En cambio, las prevalencias de ansiedad y de depresión leves fueron semejantes a las observadas en la población control. La concentración de HbA_{1c} se asoció sustancialmente con los puntajes de la HADS (tanto para la depresión como para la ansiedad). Los enfermos con depresión

moderada a grave tuvieron peor control de la glucemia en comparación con los pacientes con depresión leve o sin el síntoma. No se observaron diferencias en los niveles de HbA_{1c} asociadas con la gravedad de los síntomas de la depresión.

Discusión

El objetivo del estudio fue establecer la prevalencia de ansiedad y de depresión clínicamente relevantes en pacientes con diabetes tipo 1. Los autores recuerdan que en la región en la cual se llevó a cabo la investigación, los sujetos con diabetes tipo 1 habitualmente son tratados en servicios hospitalarios ambulatorios; este patrón de atención no se asocia con una mayor morbilidad. Las reacciones que siguen al diagnóstico pueden afectar desfavorablemente el estado de ánimo y la forma en la cual se enfrenta el problema; por este motivo se excluyeron los pacientes con diagnóstico reciente.

Las diferencias encontradas en las prevalencias de ansiedad y de depresión no coinciden con los resultados de estudios epidemiológicos que indicaron mayor prevalencia de ambos trastornos en mujeres respecto de varones. Los resultados de este estudio, en cambio, sugieren que si bien existen diferencias en las prevalencias de ansiedad y de depresión en sujetos con diabetes tipo 1, debe tenerse en cuenta el sexo de los pacientes. Por su parte, la asociación entre los puntajes del HADS y la concentración de HbA_{1c} avala la necesidad de considerar el grado de depresión y de ansiedad cuando se evalúa un control metabólico ya que ambos trastornos se asocian con un control subóptimo. Los hallazgos de esta investigación en conjunto confirman los resultados de estudios anteriores: la prevalencia de ansiedad y de depresión es mayor en los pacientes con diabetes tipo 1; aun así, existen diferencias considerables en relación con el sexo.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles son los trastornos psicológicos más frecuentes en hombres y mujeres con diabetes tipo 1?

- A. La ansiedad es más prevalente en mujeres mientras que la depresión lo es en varones.**
- B. La ansiedad es más prevalente en varones mientras que la depresión lo es en mujeres.**
- C. Ambos trastornos son igualmente frecuentes en pacientes de ambos sexos.**
- D. En pacientes con diabetes tipo 1 no hay mayor prevalencia de trastornos psicológicos.**

[Respuesta Correcta](#)

● LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO TIENEN MENOR CONCENTRACION DE ADIPONECTINA

Milán, Italia

El síndrome de apnea del sueño se asocia con disminución de los niveles séricos de adiponectina, independientemente de la resistencia a la insulina y del índice de masa corporal. Es posible que la reducción de la adiponectina contribuya al aumento de mortalidad que se observa en estos pacientes.

Journal of Endocrinological Investigation 29(8):700-705, Sep 2006

Autores:

Masserini B, Morpurgo PS, Orsi E

Título original:

Reduced Levels of Adiponectin in Sleep Apnea Syndrome

Título en castellano:

Niveles Reducidos de Adiponectina en el Síndrome de Apnea del Sueño

Introducción

Cada vez hay más personas con obesidad en todo el mundo. Se estima que aproximadamente el 5% de los adultos en los países occidentales padecen el síndrome de apnea obstructiva del sueño (AOS); sin embargo, la frecuencia del síndrome en personas con obesidad es de 40% a 50%. La AOS se caracteriza por episodios recurrentes de apnea e hipopnea durante el sueño (más de 10 episodios por hora). Los pacientes manifiestan ronquidos, somnolencia diurna y fatiga, cefalea matutina y disminución cognitiva. Muchos pacientes con AOS tienen obesidad central y síndrome metabólico, factores de riesgo independientes de enfermedad cardiovascular.

La AOS confiere mayor riesgo de infarto de miocardio, de accidente cerebrovascular y de mortalidad en comparación con la obesidad sin AOS. Además, la AOS se asocia con resistencia a la insulina (RI), independientemente del índice de masa corporal (IMC). Los trastornos metabólicos se asocian con hipoxemia nocturna, tal vez por compromiso del sistema nervioso simpático y del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. De hecho, agregan los autores, el tratamiento con presión positiva continua nasal (CPAP [*continuous positive airway pressure*]) mejora la sensibilidad a la insulina sin modificar el IMC. Asimismo, la RI también podría obedecer a la alteración en la secreción de citoquinas por parte del tejido adiposo.

Se sabe que las células adiposas son una fuente importante de adipoquinas biológicamente activas, entre ellas, leptina, adiponectina, factor de necrosis tumoral alfa e inhibidor 1 del activador del plasminógeno. En estudios anteriores se detectó elevación de la concentración de leptina en pacientes con AOS, coincidentemente, *in vitro* se observó producción de la citoquina en respuesta a la hipoxia. La adiponectina es otra citoquina que podría participar en la interacción entre la AOS, la RI y el aumento del riesgo cardiovascular en estos pacientes. La adiponectina incrementa la sensibilidad a la insulina y, además, ejerce acción antiaterogénica y antiinflamatoria. En la obesidad y en la diabetes, estados que se asocian con RI, hay menor concentración de adiponectina. En cambio, los trabajos que analizaron este parámetro en sujetos con AOS mostraron resultados contradictorios. En esta oportunidad, los autores determinaron los niveles de adiponectina en una población de individuos con obesidad, con AOS y sin ésta; también analizaron las modificaciones agudas en la concentración de la citoquina después del tratamiento durante una noche con CPAP.

Pacientes y métodos

Se incluyeron 46 pacientes (22 hombres y 24 mujeres) con obesidad y síntomas compatibles con AOS. Se excluyeron sujetos con trastornos de la respiración asociados con el sueño, diabetes, patología de tiroides, acromegalia, antecedente de cirugía reciente de la vía aérea superior y trastornos de la alimentación según criterios del DSM-IV.

Todos los pacientes fueron sometidos a examen médico; completaron el *Epworth Sleepiness Scale* (un cuestionario de riesgo de AOS) y en todos se realizó estudio de la saturación nocturna de oxígeno. En todos los participantes en los que se comprobaron episodios repetidos de desaturación se efectuó polisomnografía completa. Se tuvieron en cuenta los hábitos personales y la actividad física. Se tomaron muestras de sangre para la determinación de la glucemia en ayunas. Los niveles de adiponectina se conocieron mediante enzoinmunoensayo.

Después de la oximetría de pulso y del estudio polisomnográfico, los pacientes fueron clasificados en 3 grupos según el índice de apnea e hipopnea (IAH): grupo A (índice inferior a 10/hora); grupo B: con un índice de 10 a 30/hora y grupo C con un IAH de más de 20/hora. El grupo A incluyó 21 pacientes de 55.4 años en promedio y con un IMC de 37.5 kg/m²; el grupo B abarcó 11 sujetos de 57.6 años con un IMC promedio de 36.9 kg/m², mientras que el grupo C estuvo integrado por 14 pacientes de 52.8 años en promedio con un IMC de 42.3 kg/m². En la investigación también se incluyeron 37 individuos no obesos (20 hombres y 17 mujeres) de 31 años y con un IMC de 21.5 kg/m². En un subgrupo de 13 pacientes con AOS se repitieron las determinaciones bioquímicas después de la aplicación de CPAP durante una noche.

De acuerdo con criterios internacionales, se consideró apnea la interrupción completa de la respiración durante 10 segundos o más en combinación con una caída en la saturación de oxígeno (SaO₂) del 4% o mayor, mientras que la hipopnea fue la reducción del flujo de aire en por lo menos un 40% en combinación con el mismo cambio en la SaO₂.

Resultados

Los 3 grupos fueron similares en términos de sexo, edad, IMC, masa grasa, masa libre de grasa, circunferencia de cintura y de cadera y presión arterial. El consumo de alcohol fue semejante en los 3 grupos; lo mismo sucedió en términos de tabaquismo y hábitos alimentarios. Los pacientes con obesidad refirieron un estilo de vida más sedentario.

Los resultados de la prueba funcional respiratoria fueron similares en los 3 grupos pero el IAH fue significativamente más elevado en los grupos con AOS. Los pacientes con AOS y sin AOS no presentaron diferencias sustanciales en términos de glucemia en ayunas, insulinemia en ayunas y concentración de hemoglobina glicosilada. Por su parte, los niveles de glucemia e insulinemia 2 horas después de una prueba de sobrecarga por vía oral a la glucosa y los valores en el modelo de la homeostasis fueron semejantes en los 3 grupos. La frecuencia de hipertensión también fue comparable en todos los pacientes.

Como grupo, los sujetos con obesidad tuvieron una concentración de adiponectina sustancialmente más baja respecto de los individuos del grupo control (8.1 µg/ml y 11.3 µg/ml, respectivamente, $p < 0.001$). Además, los niveles tendieron a descender cuanto mayor era la gravedad de la AOS ($p < 0.05$). No se encontraron diferencias en este marcador antes y después del tratamiento con CPAP.

Discusión

Los resultados de este trabajo confirman que en pacientes obesos la concentración de adiponectina está reducida con respecto a los controles, tal como se observó en un estudio anterior en sujetos chinos de ambos sexos con sobrepeso, con AOS y sin AOS.

Los autores recuerdan que los niveles de adiponectina en suero están determinados por múltiples factores, entre ellos, el IMC, la sensibilidad a la insulina, el sexo y el hábito de fumar. Con la finalidad de analizar exclusivamente el efecto de la AOS sobre la concentración de adiponectina, los 2 grupos de pacientes se equilibraron adecuadamente en términos de los restantes parámetros de confusión; llamativamente, los niveles de adiponectina disminuyeron en relación con la gravedad de la AOS. Varios mecanismos podrían explicar estos hallazgos. En primer lugar, es razonable pensar que el estado inflamatorio incrementado origine la reducción de la concentración de adiponectina; de hecho, los niveles más altos de interleuquina 6 y de factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con AOS podrían inhibir la expresión de la adiponectina.

Asimismo, la mayor actividad simpática podría ser responsable de las modificaciones en los pacientes con AOS: los estudios *in vitro* mostraron que los agonistas beta adrenérgicos inhiben el

gen de la adiponectina en tejido adiposo humano. También es posible que la hipoxia ejerza un efecto directo sobre la transcripción del ARN mensajero de la adiponectina. De hecho, la hipoxia atribuible a la AOS se asocia con mayor expresión del gen de la leptina y con aumento de la resistencia a la insulina por diversos mecanismos.

Es probable entonces, añaden los autores, que la situación de hipoxia influya en forma opuesta sobre el gen de la adiponectina. En el presente estudio se constató una tendencia a presentar niveles más bajos de adiponectina cuanto más grave es la AOS (según el IAH), un fenómeno que sugiere un efecto directo de la hipoxia sobre la secreción de la citoquina. Por el contrario, el estudio de Makino y colaboradores no encontró ninguna diferencia en la concentración de adiponectina en pacientes con AOS leve, moderada o grave. No obstante, la población analizada en dicha oportunidad no fue igual a la incluida en la investigación presente.

En este estudio se determinó el efecto de una noche de tratamiento con CPAP, terapia que puede modificar el estado de resistencia a la insulina e inducir la normalización de la saturación de oxígeno. Sin embargo, la terapia (que representa el tratamiento específico para pacientes con AOS) no indujo cambios en la concentración de adiponectina. Empero, en estudios futuros debería evaluarse el efecto del tratamiento prolongado. Por ejemplo, se observó que la concentración de leptina cae –aunque no se modifique el IMC– después de 6 meses de terapia con CPAP. Los resultados de otros estudios, sin embargo, no fueron coincidentes.

En conclusión, afirman los autores, la AOS se asocia con menor concentración de adiponectina independientemente del IMC, del estado de resistencia a la insulina y del sexo; el fenómeno podría explicar, al menos en parte, la mayor mortalidad que se observa en pacientes con AOS. Los estudios futuros deberán tratar de dilucidar cuáles son los mecanismos que participan en estas modificaciones.

Autoevaluación de Lectura

¿Cómo están los niveles de adiponectina en pacientes con obesidad y apnea obstructiva del sueño?

- A. Disminuidos.**
- B. Aumentados.**
- C. Dependen del estado de resistencia a la insulina.**
- D. Dependen del índice de masa corporal.**

Respuesta Correcta