

● EXISTE UNA RELACION INVERSA ENTRE LOS INDICES DE OBESIDAD Y LA EVOLUCION DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA SISTOLICA CRÓNICA

Nueva Orleans, EE.UU.

El mayor porcentaje de grasa corporal es el factor pronóstico más importante de mejor evolución en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica crónica.

The American Journal of Cardiology 91:891-894, Abr 2003

Autores:

Lavie CJ, Osman AF, Milani RV y Mehra MR

Institución/es participante/s en la investigación:

Ochsner Heart and Vascular Institute, Nueva Orleans, EE.UU.

Título original:

[Body Composition and Prognosis in Chronic Systolic Heart Failure: The Obesity Paradox]

Título en castellano:

Composición Corporal y Pronóstico de la Insuficiencia Cardíaca Sistólica Crónica. La Paradoja de la Obesidad

Introducción

Aunque la obesidad produce efectos adversos en la estructura y función cardiovasculares, además de ser un factor de riesgo de insuficiencia cardíaca (IC), diversos estudios recientes sugirieron que en sujetos con IC sistólica crónica estaría asociada con mejor supervivencia. Sin embargo, destacan los autores, la mayoría de las experiencias incluyeron pacientes con limitaciones funcionales importantes y sólo evaluaron el índice de masa corporal (IMC) y no parámetros de composición corporal, como el porcentaje de grasa corporal. En la presente experiencia, los autores analizaron el impacto de la obesidad y de varios parámetros de la composición corporal en la evolución clínica de individuos con IC sistólica crónica y limitación funcional de leve a moderada.

Métodos

La experiencia comprendió la evaluación retrospectiva de 209 pacientes ambulatorios con IC sistólica crónica con clases funcionales NYHA I a III. La evolución de la enfermedad era mayor a los 6 meses en todos los casos y ningún individuo experimentó variación de la sintomatología ni requirió sustento inotrópico.

Los 5 parámetros de composición corporal evaluados comprendieron área de la superficie corporal, IMC, porcentaje de grasa corporal, grasa total y peso corporal magro. El porcentaje de grasa corporal fue el resultado del promedio de 3 pliegues cutáneos. La grasa corporal total se calculó mediante la multiplicación del peso total por el porcentaje de grasa corporal, mientras que el peso total magro fue el resultado del peso total menos el peso grasa. Los eventos clínicos evaluados incluyeron la muerte de origen cardiovascular y la necesidad de trasplante urgente. Los autores compararon los 28 pacientes que experimentaron eventos clínicos importantes (13 muertes cardiovasculares y 15 trasplantes urgentes) con los 181 que no los presentaron. Además, evaluaron los quintiles por cada parámetro de composición corporal y su asociación con los eventos mayores. Respecto del IMC, analizaron las características de pacientes obesos (IMC MAYOR O IGUAL QUE 30 kg/m²), no obesos (IMC <30 kg/m²) y delgados (IMC < 25 kg/m²).

El análisis estadístico comprendió la determinación de los factores pronósticos independientes de supervivencia sin eventos mediante un modelo que incluyó un parámetro

de obesidad y 6 parámetros clínicos (edad, sexo, tipo de miocardiopatía, clasificación funcional, fracción de eyección ventricular izquierda y consumo máximo de oxígeno).

Resultados

Los pacientes que experimentaron eventos mayores se caracterizaron por una tendencia superior a presentar miocardiopatía isquémica, mayor grado de clase funcional, fracción de eyección levemente inferior y menor consumo máximo de oxígeno. Este grupo evidenció menores valores de área de la superficie corporal y de IMC, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, estos individuos presentaron porcentajes más bajos de grasa corporal y de grasa corporal total. Por otra parte, la edad, el consumo máximo de oxígeno y el umbral anaeróbico fueron significativamente inferiores en los obesos respecto de los pacientes delgados.

La incidencia de eventos clínicos fue 2 veces superior en los últimos, aunque el fenómeno no alcanzó significancia estadística.

En comparación con los no obesos, los obesos presentaron una incidencia levemente inferior de eventos clínicos, 15% y 10.5%, respectivamente. En general, los autores comprobaron una tendencia a mayor sobrevida sin eventos en los sujetos de los quintiles superiores de los parámetros de composición corporal.

Así, la frecuencia de eventos fue más elevada en los integrantes del quintilo inferior en comparación con los del quintilo superior. Por otra parte, la mitad de los padentes presentaron clase funcional III, quienes experimentaron el 75% de todos los eventos evaluados. El análisis de este subgrupo arrojó resultados similares a los descritos; así, la frecuencia de eventos fue mayor en el primer tercilo respecto del tercilo superior. El análisis estadístico reveló que el mayor porcentaje de grasa corporal fue el factor pronóstico independiente más importante de sobrevida libre de eventos. En el modelo estadístico, otros factores pronósticos incluyeron miocardiopatía no isquémica y mayor consumo máximo de oxígeno. La sustitución del porcentaje de grasa corporal por otros parámetros de obesidad reveló que tanto el IMC como la grasa total fueron predictores independientes de sobrevida sin eventos. Finalmente, el análisis multifactorial demostró que una reducción del 1% en el porcentaje de grasa corporal se asoció con un incremento del 13% en la tasa de eventos clínicos.

Conclusión

Los autores comprobaron una relación inversa entre los índices de obesidad y composición corporal con la evolución de los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca sistólica crónica. Sin embargo, consideran que la información es insuficiente como para establecer si el fenómeno es causal o simplemente se trata de una asociación. Por lo tanto, estiman necesario el diseño de estudios que permitan el esclarecimiento de esta relación, así como sus posibles mecanismos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el factor pronóstico más importante de sobrevida sin eventos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica crónica?

- A. Porcentaje de grasa corporal.*
- B. Masa magra.*
- C. Peso.*
- D. Clase funcional.*

[Respuesta Correcta](#)

CONTROL AUTÓNOMO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN EL ANCIANO Y RIESGO DE HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

Dordrecht, Países Bajos

La reducción del control autónomo de la presión arterial en el anciano incrementa el riesgo de hipotensión ortostática y de reacciones hipotensoras importantes frente a drogas antihipertensivas.

Drugs Aging 20(5):313-319, 2003

Autor:

Cleophas TJ y Van Marum R

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Medicine, Albert Schweitzer Hospitals, Dordrecht, Países Bajos

Título original:

[Age-Related Decline in Autonomic Control of Blood Pressure. Implications for the Pharmacological Management of Hypertension in the Elderly]

Título en castellano:

Disminución Asociada con el Envejecimiento en el Control Autónomo de la Presión Arterial. Consecuencias en el Tratamiento Farmacológico de la Hipertensión en Ancianos

Introducción

El control autónomo disminuye con el envejecimiento, dicen los autores; por lo tanto, el efecto presor sobre la presión sistólica y la presión de pulso (PP) que se producen con el sujeto de pie se convierte en un efecto depresor. A partir de los 46 años la presión arterial (PA) sistólica en posición de pie deja de elevarse e incluso puede descender mientras que la presión diastólica permanece sin modificaciones. El efecto es más significativo en los individuos de mayor edad y está acompañado por un descenso de la PP. La causa del fenómeno es desconocida, aunque la mayor rigidez de la pared arterial parece estar involucrada. Los autores comprobaron que después de 5 minutos en posición supina, al minuto de estar de pie, la PP aumentó en los pacientes más jóvenes, mientras que tendió a descender en los mayores. La experiencia también reveló que en estos últimos las PP fueron en promedio más de 10 mm Hg mayores. La información sobre la función autónoma permite asumir que los reflejos cardiovagales disminuyen con el envejecimiento, mientras que la actividad simpática aumenta. Esto podría tener consecuencias prácticas en la elección de antihipertensivos en los ancianos.

Las drogas que actúan sobre los receptores adrenérgicos podrían diferir en sus capacidades para reducir la presión arterial en comparación con otras clases.

Control autónomo de la presión arterial en posición erguida, pruebas de disfunción autónoma y efectos del envejecimiento

Las fibras aferentes de los barorreceptores en seno carotídeo y arco aórtico y las fibras simpáticas y parasimpáticas eferentes hacia el corazón y las arterias constituyen vías importantes en la regulación autónoma de la PA. La inhibición abrupta de las vías eferentes parasimpáticas cardíacas en el lapso de 0 a 12 segundos y el incremento sostenido de la frecuencia cardíaca (FC) y del tono vasoconstrictor periférico luego de 30 segundos son responsables de los cambios inmediatos de la FC y de la PA cuando el individuo se pone de pie. Las lesiones parasimpáticas eferentes pueden diagnosticarse por la ausencia de cambios inmediatos en la FC en la posición de pie, mientras que las lesiones simpáticas eferentes pueden detectarse por la falta de incremento de la FC a los 2 minutos de modificar la posición. En la actualidad se evalúa la sensibilidad barorrefleja espontánea mediante las curvas que vinculan FC con PA media para estimar la disfunción autónoma. Diversos grupos de investigación informaron resultados controversiales respecto de la función autónoma en el anciano. En estos pacientes se estableció una reducción de la sensibilidad barorrefleja que no se encontró correlacionada con la tolerancia ortostática. Los autores destacan que la función simpática en la mayoría de los ancianos no se encuentra deteriorada, por ello,

queda determinar por qué hasta el 18% de estos individuos experimentan tolerancia ortostática a pesar de presentar una función autónoma medianamente intacta.

Cambios en la PP en ancianos

La PP está principalmente determinada por el volumen sistólico y la rigidez arterial. Los vasos rígidos requieren mayor PP para mantener el gasto cardíaco similar al de vasos normales. La PP aumenta mediante el incremento sostenido de la actividad simpática observada con frecuencia en los ancianos. Sin embargo, incluso con una función autónoma adecuada y hasta elevada, los vasos están tan rígidos en los ancianos que el control autónomo no es adecuado para mantener la PP, que comienza a disminuir en posición de pie. Este fenómeno explicaría el riesgo de trastorno ortostático que se observa en hasta 18% de los ancianos.

Fundamento de los efectos diferenciales de las drogas antihipertensivas en

ancianos con HTA leve Los trastornos ortostáticos son los principales motivos de suspensión de las drogas antihipertensivas en los ancianos. En este grupo con riesgo de intolerancia ortostática, las probabilidades aumentan significativamente con la terapia antihipertensiva. La mayoría de estos agentes poseen propiedades vasodilatadoras, como los bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores del sistema renina angiotensina y antagonistas de los adrenorreceptores ALFA1. Por lo tanto, reducen la capacidad vasoconstrictora, importante mecanismo efector del sistema nervioso autónomo para evitar la hipotensión en la posición de pie. Los diuréticos, por otra parte, no evitan la vasoconstricción pero reducen el volumen circulante y hacen que el efecto de la vasoconstricción en posición de pie sea menos eficaz. Por lo tanto, su efecto neto sería similar al de los otros agentes antihipertensivos. A diferencia de las otras clases de drogas, los betabloqueantes producen efectos presores paradójicos en pacientes de pie con hipotensión ortostática. El efecto favorable está asociado con la vasoconstricción mediada por los adrenorreceptores ALFA1, sin oposición por la vasodilatación mediada por los receptores b. El efecto presor paradójico de los betabloqueantes se observó exclusivamente en situaciones con incremento de la actividad simpática. En tales situaciones -hipoglucemia, feocromocitoma, consumo de cocaína, pruebas de esfuerzo e hipotensión ortostática hiperadrenérgica- el mecanismo presor podría hacer a un lado la actividad hipotensora de los betabloqueantes. Los autores destacan que los ancianos con hipertensión (HTA) leve constituyen una categoría de riesgo con actividad simpática aumentada sostenida y, por ende, son particularmente propensos al efecto presor de los betabloqueantes.

Efectos presores de los betabloqueantes en ancianos con HTA leve Los autores comprobaron que luego de 6 meses con terapia betabloqueante, ancianos con HTA leve experimentaron un incremento significativo de la PP en posición de pie. El efecto se observó en sujetos tratados y no tratados previamente con drogas antihipertensivas. El hallazgo indica que los betabloqueantes, a diferencia de otras clases de antihipertensivos, pueden restaurar la falta del efecto presor en la PP en ancianos con HTA leve mientras se encuentran de pie.

Impacto en investigaciones futuras y en el tratamiento farmacológico de la HTA

en el anciano Actualmente, la función autónoma y la PP reciben escasa atención en la evaluación científica de la HTA debido a que se considera que están principalmente involucradas en el control minuto a minuto de la PA más que en la fisiopatología de la HTA. Sin embargo, información reciente indica que el incremento de la PP es el factor pronóstico más importante de eventos cardiovasculares en los ancianos. Los autores destacan que la función autónoma y las PP deberían recibir mayor atención en las investigaciones sobre HTA. Consideran fundamental la determinación de los signos de ortostatismo en los ancianos y el inicio de la terapia antihipertensiva no betabloqueante con bajas dosis. Asimismo, los controles requieren la determinación de la reducción gradual de la PA debido a que la hipotensión podría producir un descenso excesivo de la perfusión cerebral. Los autores agregan que los betabloqueantes deberían ser considerados en ancianos con HTA leve por razones adicionales. Por ejemplo, en caso de enfermedad coronaria concomitante y angina pectoris, dada la eficacia de los betabloqueantes en tales categorías de pacientes. Los efectos favorables de los betabloqueantes en la PP también son importantes. Durante muchos años se asumió una relación en forma de J entre la reducción de la PA y el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Esto supondría que la disminución de la PA a ciertos niveles sería

favorable, aunque la reducción de la PA diastólica a valores menores de 85 mm Hg aumentaría la morbilidad y mortalidad. Mientras que el riesgo de mortalidad por hipotensión podría ser menos significativo de lo que se pensó, el riesgo de reacciones hipotensoras peligrosas y molestas sería mayor de lo supuesto. Por lo tanto, es fundamental considerar los posibles beneficios del efecto presor de los betabloqueantes en los ancianos. La información de los autores indica que el tratamiento prolongado con betabloqueantes reduce eficazmente los valores de PA en 24/14 y 14/8 mm Hg en mayores de 60 años previamente no tratados y tratados con agentes antihipertensivos, respectivamente. Aunque los betabloqueantes mejoran la mortalidad en los estudios de prevención primaria y secundaria en sujetos con enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca, su efecto en la mortalidad en mayores con HTA leve está menos documentado. Los efectos favorables de los betabloqueantes en el control autónomo en los ancianos, de acuerdo con lo demostrado por los autores, proveen argumentos para futuras investigaciones.

Conclusiones

Los médicos que tratan ancianos con HTA leve deben considerar el control autónomo que, a diferencia de los pacientes más jóvenes, está reducido y por ende experimentan una disminución en la presión de pulso en posición de pie. Tal efecto es contrarrestado mediante el tratamiento crónico con betabloqueantes. En estos casos, estos agentes serían los antihipertensivos más adecuados debido a la protección que ofrecen frente al ortostatismo.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles son los agentes de elección para evitar la hipotensión en el tratamiento de ancianos con hipertensión leve?

- A. Betabloqueantes.*
- B. Bloqueantes de los canales de calcio.*
- C. Diuréticos.*
- D. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.*

[Respuesta Correcta](#)

METABOLISMO DE LA HOMOCISTEINA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Nueva Orleans, EE.UU.

La homocisteína es un factor de riesgo cardiovascular independiente. Los marcadores indirectos de enfermedad cardiovascular mostraron mejoría con el tratamiento de la hiperhomocisteinemia.

Drugs 62(4):605-616, 2002

Autores:

Desouza C, Keebler M, McNamara BD y Fonseca V

Institución/es participante/s en la investigación:

Tulane University School of Medicine, Nueva Orleans, EE.UU.

Título original:

[Drugs Affecting Homocysteine Metabolism. Impact on Cardiovascular Risk]

Título en castellano:

Fármacos que Afectan el Metabolismo de la Homocisteína. Impacto sobre el Riesgo Cardiovascular

Introducción

La concentración plasmática elevada de homocisteína es un factor de riesgo independiente para la trombosis y la enfermedad vascular. Aunque aún no se ha demostrado que la disminución de los niveles de homocisteína reduzca la morbimortalidad, varios fármacos pueden regular el aumento de la concentración plasmática de este aminoácido. Algunos fármacos utilizados en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, como los derivados del ácido fíbrico y la metformina, también aumentan los niveles plasmáticos de homocisteína. En teoría, esta elevación podría contrarrestar algunos de los efectos beneficiosos de esta medicación. Los autores resumen el metabolismo de la homocisteína y su importancia como factor de riesgo cardiovascular; además, analizan la utilidad de la farmacoterapia para modificar los niveles de homocisteína.

Metabolismo de la homocisteína

La homocisteína es un aminoácido azufrado, formado a partir de la demetilación de la metionina. Existen dos vías metabólicas.

Cuando la disponibilidad de metionina es excesiva, la homocisteína se metaboliza a través de la vía de transulfuración y se condensa irreversiblemente con serina para formar cistationina. La cistationina-b-sintetasa (CBS) cataboliza esta reacción en un proceso que requiere vitamina B6 como cofactor. En condiciones de balance negativo, la homocisteína se metaboliza por la vía de la remetilación. En ésta se pueden producir dos reacciones. En una de ellas, la homocisteína se reconvierte en metionina por transferencia de un grupo metilo del 5-metiltetrahidrofolato en una reacción catalizada por la metionina sintetasa dependiente de cobalamina. La otra vía de remetilación utiliza betaína como donante de metilos y requiere betaína-homocisteína metiltransferasa (BHMT). Alrededor del 70% de la homocisteína plasmática circula unida a las proteínas y un 25% forma un dímero de homocisteína.

Enfermedad vascular prematura e hiperhomocisteinemia

Varios estudios intentaron determinar la prevalencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con enfermedad vascular prematura y acelerada. Incluso después de realizar ajustes para otros factores de riesgo, los niveles plasmáticos de homocisteína fueron significativamente más elevados en pacientes con enfermedad vascular periférica que en individuos sanos. En 28% a 42% de los pacientes con enfermedad vascular se informó elevación de la concentración máxima de homocisteína luego de una prueba de carga de metionina. Este efecto rara vez se observa en individuos sanos. La hiperhomocisteinemia parece tener su máxima asociación con la aterosclerosis carotídea y el accidente cerebrovascular.

Fármacos y homocisteína

Varios fármacos alteran la concentración de homocisteína.

Hipolipemiantes

Los hipolipemiantes son efectivos para disminuir la frecuencia de episodios coronarios. Estos agentes no sólo modifican los niveles plasmáticos de lípidos, sino que también tienen otros efectos metabólicos, como la disminución del fibrinógeno plasmático y la mejoría de la función endotelial. Algunos de estos efectos podrían aumentar, paradójicamente, el riesgo cardiovascular. Los derivados del ácido fibríco, la colestiramina y el ácido nicotínico aumentan la concentración plasmática de homocisteína.

Frecuentemente se informó que los derivados del ácido fibríco aumentan moderadamente y en forma reversible la concentración sérica de creatinina. Esto podría reflejar una disminución funcional de la velocidad de filtración glomerular y explicaría la hiperhomocisteinemia.

Es importante determinar si el aumento de la concentración de homocisteína contrarresta los efectos beneficiosos de los derivados del ácido fibríco sobre los lípidos. Por el contrario, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que no afectan significativamente los niveles de homocisteína, muestran una disminución clara y constante de la mortalidad cardiovascular.

El ácido nicotínico en grandes dosis se ha utilizado por sus efectos hipolipemiantes. No obstante, es necesario considerar cuidadosamente los riesgos potenciales. El ácido nicotínico interfiere con el metabolismo de la metionina, lo que puede provocar hiperhomocisteinemia como consecuencia de la inhibición de la quinasa de piridoxal. La inhibición de esta enzima disminuye los niveles de piridoxina, un cofactor importante de la CBS que cataboliza la homocisteína a cistationina. Aún no se ha investigado adecuadamente la importancia clínica de esta elevación de la homocisteína. Estos estudios también tienen consecuencias clínicas importantes para el manejo de pacientes con dislipidemia diabética, en quienes a menudo se utilizan fármacos como la metformina y los derivados del ácido fibríco.

Metformina

La metformina se utiliza con frecuencia en pacientes con diabetes tipo 2 -en especial en los obesos- y modifica favorablemente la resistencia a la insulina al disminuir la producción hepática de glucosa y aumentar su captación por los tejidos periféricos.

También tiene efectos positivos sobre los factores de riesgo cardiovascular asociados con la diabetes tipo 2. Por otro lado, se informó que este fármaco aumenta las concentraciones de homocisteína total.

El aumento de la concentración de homocisteína como consecuencia de la administración de metformina parece producirse por dos mecanismos diferentes. En primer lugar, el fármaco disminuye los niveles séricos de vitamina B12. Este efecto posiblemente es mediado por cambios en la flora bacteriana intestinal. También se sugirió una reducción de la secreción de factor intrínseco. El segundo mecanismo incluye la captación de calcio libre -necesario para la captación del complejo vitamina B12-factor intrínseco- por la metformina en el íleon.

Insulina

Pocos estudios informaron una relación entre la homocisteína plasmática y los niveles de insulina endógena en pacientes con diabetes tipo 2. La insulina tiene poderosos efectos sobre el metabolismo de las proteínas y los aminoácidos y disminuye los niveles plasmáticos de metionina. La insulina también afecta la actividad de las enzimas de transulfuración hepática. Se informó que ratas alimentadas con una dieta rica en grasas y en sacarosa presentaban niveles elevados de insulina y de homocisteína, asociados con disminución de la actividad de la enzima CBS hepática y aumento de la actividad de MTHFR. El grado de actividad de ambas enzimas varió según la magnitud de la hiperinsulinemia.

Hormonas sexuales

Tanto los hombres como las mujeres posmenopáusicas tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria. Varios estudios informaron que las hormonas sexuales afectan los niveles plasmáticos de homocisteína, los que explicarían -al menos en parte- el aumento del riesgo cardiovascular en estos individuos.

Los anticonceptivos orales, a diferencia del tratamiento de reemplazo hormonal, no afectan significativamente los niveles de homocisteína en mujeres jóvenes. El tamoxifeno, un antagonista de los estrógenos con efectos agonistas parciales, disminuyó en un 30% los niveles plasmáticos de homocisteína luego de 9 a 12 meses de tratamiento en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama.

Además de sus efectos mediados por los receptores estrógenicos, el tamoxifeno también aumentaría levemente los niveles de folato.

La diferencia entre ambos sexos en los niveles plasmáticos de homocisteína total parece relacionarse con sus diferencias en las concentraciones de esteroides sexuales.

Fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoidea

Un número creciente de evidencias muestran que los pacientes con artritis reumatoidea (AR) tienen mayor mortalidad por episodios cardiovasculares. Ciertos agentes que modifican la enfermedad, como el metotrexato y la sulfasalazina, aumentan la concentración plasmática de homocisteína. Tal vez sea importante controlar periódicamente los niveles de homocisteína en pacientes con AR tratados con estos fármacos.

El metotrexato también aumenta los niveles de homocisteína cuando se utiliza en tratamientos oncológicos. Este fármaco es un conocido antimetabolito, y la inhibición de la dihidrofolato reductasa es su blanco primario, lo que provoca depleción del folato reducido y, en consecuencia, hiperhomocisteinemia. Los efectos del metotrexato sobre la homocisteína plasmática están claramente relacionados con su efecto sobre el metabolismo del folato.

Fármacos antiepilépticos

Los antiepilépticos (FAE) inducen deficiencia de folato. En consecuencia, algunos pacientes tratados con ciertos FAE presentan hiperhomocisteinemia. El ácido fólico es necesario para la remetilación de homocisteína a metionina. La deficiencia de folato altera la remetilación, lo que se refleja en el agotamiento de metionina y la acumulación de homocisteína. Este efecto de los FAE es un motivo de preocupación, ya que aún no se ha determinado si el tratamiento antiepiléptico prolongado aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Manejo de la hiperhomocisteinemia

Varios agentes disminuyen los niveles plasmáticos de homocisteína. Diversos estudios demostraron que los marcadores indirectos de enfermedad cardiovascular mejoran con el tratamiento de la hiperhomocisteinemia, aunque aún se desconoce si también lo hace el pronóstico.

Prevención

La administración de suplementos de ácido fólico en los cereales en voluntarios normales con bajo aporte de folato produjo aumento significativo de su concentración sérica (66%) y disminución de los niveles de homocisteína (10%). No obstante, aún es necesario evaluar el impacto del aumento del suplemento nutricional con ácido fólico sobre los niveles de homocisteína en la población general.

Tratamiento

En varios estudios se utilizaron suplementos de ácido fólico y vitaminas B6 y B12 para disminuir los niveles de homocisteína.

Aún no se ha determinado si la disminución de las concentraciones de este aminoácido tiene algún efecto sobre la disminución del riesgo cardiovascular.

En muchos casos parece ser necesario administrar suplementos de diferentes vitaminas para obtener la supresión adecuada de homocisteína. Aunque no existe consenso, una

dosis diaria de 0.65 mg de ácido fólico sería suficiente para disminuir en forma significativa los niveles de homocisteína en la hiperhomocisteinemia leve. En pacientes con una prueba de carga de metionina en quienes se detecta aumento de la homocisteína después de la administración de metionina está indicado el tratamiento con piridoxina. No se ha determinado la dosis adecuada, pero se han utilizado regímenes de hasta 250 mg/día.

Efecto del tratamiento sobre la enfermedad cardiovascular y los marcadores

indirectos de evolución La disfunción endotelial es una alteración temprana e importante en la aterogénesis. Varios estudios demostraron disfunción endotelial asociada con el aumento de los niveles de homocisteína. Como la disfunción endotelial y el aumento de la trombogenicidad parecen ser los dos mediadores del aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con hiperhomocisteinemia, sería lógico observar si el tratamiento con ácido fólico más piridoxina no sólo disminuye la concentración de homocisteína sino que también mejora la disfunción endotelial y disminuye la trombogenicidad. Se requieren más investigaciones para determinar si la mejoría de los marcadores indirectos de riesgo cardiovascular se refleja en la disminución de los episodios clínicos y de la mortalidad.

Conclusión

Las interacciones farmacológicas con el metabolismo de la homocisteína influyen considerablemente en las concentraciones plasmáticas de este aminoácido, concluyen los autores. Estos efectos deben ser tenidos en cuenta al evaluar a un paciente con hiperhomocisteinemia.

Autoevaluación de Lectura

¿Por qué mecanismo el metotrexato influye sobre la concentración plasmática de homocisteína?

- A. Inhibe la absorción de vitaminas del complejo B.*
- B. Altera el metabolismo de la homocisteína.*
- C. Interfiere con la función renal.*
- D. Influye sobre el estado hormonal.*

[Respuesta Correcta](#)

INTERACCIÓN DE FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES EN EL SÍNDROME METABÓLICO

Nueva York, EE.UU.

Cada vez se reconocen más factores de contribución en la aparición de diabetes y de resistencia a la insulina. Comprender sus interacciones es esencial en el abordaje de pacientes con el denominado síndrome metabólico.

Diabetes Care 25(11):2088-2097, Nov 2002

Autor:

Bloomgarden ZT

Institución/es participante/s en la investigación:

Diabetes Center, Mount Sinai School of Medicine, Nueva York, EE.UU.

Título original:

[Obesity, Hypertension and Insulin Resistance]

Título en castellano:

Obesidad, Hipertensión y Resistencia a la Insulina

Introducción

El autor resume la evidencia presentada en la reunión de la *American Society of Hypertension* (ASH) en mayo de 2002, así como las presentaciones efectuadas por la *American Diabetes Association* (ADA) en junio 2002 en relación con los factores que contribuyen con la aparición de estas patologías.

En los últimos años se ha acumulado información que atribuye a la leptina un papel importante: su deficiencia o la resistencia a la leptina podrían contribuir a la resistencia a la insulina. Los estudios en animales confirman que estas alteraciones se asocian con marcado aumento de la grasa de los tejidos. Así, la leptina sería crucial en la tolerancia a las grasas en forma semejante a la insulina en relación con los hidratos de carbono. La obesidad en ratones con deficiencia de leptina se asocia con aumento del volumen minuto para mantener las demandas tisulares. El fenómeno origina primariamente hipertrofia cardíaca y posteriormente miocardiopatía dilatada y mayor apoptosis celular.

Estas anomalías también parecen ocurrir en el hombre. Los triglicéridos tisulares pueden sintetizarse a partir de la glucosa, de los ácidos grasos libres circulantes (FFA) o pueden derivar de los triglicéridos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo cual pone en evidencia la existencia de múltiples fuentes de lipotoxicidad.

La leptina también puede ser causa de aumento de la presión arterial al originar activación simpática o de reducción por efectos vasculares y metabólicos. En modelos animales se observó que la terapia génica destinada a incrementar los niveles de leptina se acompaña de descenso de la presión arterial. Raji y colaboradores analizaron la acción de la rosiglitazona (RGZ) sobre la presión arterial y propusieron la activación simpática, la retención de sodio y la alteración de la vasodilatación como posibles mecanismos de conexión entre hipertensión y resistencia a la insulina. La administración de 8 mg diarios de RGZ se asocia con descenso de la presión arterial y, paralelamente, con mejoría en la sensibilidad a la insulina.

Hipertensión y diabetes

El experto español Luis Ruilope discutió las asociaciones entre diabetes, obesidad, resistencia a la insulina (RI) e hipertensión. Sugirió que la obesidad sería el factor desencadenante y enfatizó la importancia del síndrome metabólico.

La obesidad podría afectar la presión arterial a través de la leptina que aumenta la actividad simpática o mediante el sistema renina-angiotensina. Los niveles de angiotensina II están elevados en la obesidad. Según el especialista, la identificación de los factores que integran el síndrome metabólico-obesidad central, hipertensión, dislipemia e intolerancia a la glucosa- es esencial. De acuerdo con los datos del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) y los criterios de síndrome

metabólico propuestos por el *Adult Treatment Panel (ATP III)* casi 50 millones de personas en los Estados Unidos tienen el síndrome. Asimismo, la prevalencia de la alteración en España es cercana al 40% en los individuos de más de 60 años a pesar de los conocidos beneficios de la dieta mediterránea.

La resistencia a la insulina también se asocia con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). En este contexto es crucial conocer el mecanismo de diversos agentes antihipertensivos sobre el metabolismo de los lípidos. Los diuréticos serían menos eficaces que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en el descenso de la presión arterial diastólica (PAD) en obesos y podrían aumentar el nivel de glucosa. Los b-bloqueantes (BB) parecen incrementar el peso, especialmente en personas con diabetes, mientras que los bloqueantes-ALFA/III serían particularmente útiles en pacientes con RI.

Varios grupos evaluaron la interacción entre la genética con el medio ambiente en diversas poblaciones. Una de las observaciones más interesantes es que en los japoneses nativos -en comparación con la segunda generación de japoneses americanos- las grasas representan un menor porcentaje de la ingesta calórica total, tienen un índice de masa corporal (IMC) inferior y menor grasa subcutánea. Asimismo en ellos, la prevalencia de hipertensión, de arteriosclerosis periférica y de enfermedad coronaria es sustancialmente inferior. El grupo de Tsai observó que la glucosa en ayunas tiene una asociación positiva con la grasa intraabdominal independientemente de la edad y una relación negativa con la grasa subcutánea, especialmente en personas de edad avanzada.

No existen guías puntuales de tratamiento del síndrome metabólico que parece afectar a casi la mitad de la población después de los 60 años. El riesgo de presentar un evento coronario aumenta con la edad, con el uso de tabaco y con la diabetes. Se ha sugerido que esta última situación debería considerarse equivalente al antecedente de infarto de miocardio. Más aun, algunos grupos encontraron que la glucosa y los lípidos, en sujetos con diabetes, son marcadores de riesgo de ECV más fuertes que la hipertensión. En este contexto, el tratamiento de la dislipemia debe ser muy agresivo. La mayoría de los estudios con estatinas mostraron que estos fármacos son más beneficiosos en sujetos con diabetes y también podrían retrasar su aparición en pacientes con el síndrome metabólico. Sin embargo, la presión arterial sistólica (PAS) alta también es un factor de riesgo importante y se vio que el tratamiento adecuado hace descender la enfermedad macrovascular y microvascular. El ramipril disminuye el riesgo de ECV paralelamente con la disminución de la albuminuria. Sin embargo, el descenso de la presión arterial a menos de 130 y 80 mm Hg por lo general requiere el uso de terapia combinada.

El control estricto de la presión arterial parece, incluso, más importante que el control glucémico y los IECA tendrían un papel crucial en el manejo de la hipertensión en enfermos con diabetes.

La combinación de BB con IECA o con antagonistas de los receptores de angiotensina es eficaz. En sujetos con nefropatía diabética, el descenso de la presión arterial reduce considerablemente el deterioro de la función renal. Nuevamente, los IECA son fármacos de primera línea en el manejo de enfermos con diabetes tipo 1 y nefropatía. No obstante, la combinación de trandolapril y verapamilo podría ser más útil aun. La eficacia del omapatrilat, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y de la endopeptidasa neutra, pone de relieve la importancia de la bradiquinina.

Tratamiento del síndrome metabólico

La evidencia en conjunto revela la complejidad de la interacción entre la hipertensión, la RI y la activación simpática y del sistema renina angiotensina en la aparición de hipertensión en pacientes con el síndrome metabólico. El ingreso de lípidos exógenos, la síntesis endógena y el metabolismo de partículas remanentes son los tres componentes esenciales en el metabolismo de los lípidos. La vía endógena produce VLDL a partir de precursores endógenos mientras que la exógena utiliza productos de degradación de lípidos de la dieta para generar quilomicrones.

La lipoproteinlipasa interviene en la producción de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) a partir de las VLDL. La tercera vía convierte las IDL y los quilomicrones en partículas discoides que, en presencia de la lecitincolesterol acil transferasa, producen

lipoproteínas de alta densidad (HDL) 3. El ácido nicotínico, los fibratos y las estatinas son importantes en el tratamiento de la dislipemia y, probablemente, el alcohol y los estrógenos podrían ser de ayuda para elevar los niveles de HDL.

La inhibición del sistema nervioso simpático a nivel de los receptores adrenérgicos ALFA-1 con prazosín y agentes relacionados podría ser de utilidad en el síndrome metabólico.

Estos fármacos descienden el nivel de colesterol total y del colesterol asociado a LDL (LDLc) y, en menor magnitud, el de triglicéridos. La relajación dependiente del endotelio también mejora con dicho tratamiento.

La alteración lipídica esencial del síndrome metabólico es un bajo nivel de colesterol asociado a HDL (HDLc) y elevación de triglicéridos. El tamaño promedio de las LDL se correlaciona en forma inversa con el nivel de triglicéridos y los individuos con LDL más pequeñas tienen mayor glucosa posprandial, mayor nivel de insulina y menor sensibilidad a la hormona. Las LDL pequeñas son altamente aterogénicas ya que ingresan más fácilmente al espacio subendotelial donde sufren oxidación e inician la formación de las placas de ateroma. La niacina y los fibratos son útiles en la reducción del nivel de las LDL pequeñas mientras que las estatinas descienden la concentración de todas las fracciones de LDL. El tratamiento con resinas, estatinas y niacina se acompaña de regresión angiográfica de las lesiones de ateroma esencialmente al aumentar el tamaño de las LDL, fenómeno particularmente relevante en pacientes con el síndrome metabólico. Las tiazolidinedionas también parecen inducir cambios favorables en el tamaño de las LDL. Los ALFA-bloqueantes mejoran la dislipemia mientras que los BB la empeoran.

La actividad física y el peso contribuyen con casi el 50% de la variabilidad en la sensibilidad a la insulina. El resto depende de diversos factores genéticos y raciales.

Varios grupos consideran que la relación entre el nivel de triglicéridos y HDLc es un marcador sensible del nivel de insulina en ayunas y, por ende, del riesgo coronario. La obesidad también parece relacionarse con disfunción del sistema nervioso local y explicaría el beneficio de los agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos b3 en el tratamiento de la obesidad.

Resistencia de insulina

La investigación muestra que un nivel bajo de HDL, la hipertensión, la obesidad y la hiperinsulinemia preceden la aparición de diabetes. Por su parte, el análisis por factores sugiere que insulina, triglicéridos, HDLc, obesidad y una mayor circunferencia de cintura son los elementos centrales del síndrome metabólico. La hiperglucemia y la hipertensión están conectadas pero son factores separados. Por otra parte, la influencia de los diversos componentes difiere según el sexo y el origen étnico. Así, la circunferencia de la cintura es más importante en mujeres mientras que los triglicéridos lo son en los hombres. La hipertrigliceridemia es más común en caucásicos mientras que la hipertensión es más frecuente en afroamericanos.

La Organización Mundial de la Salud sugiere criterios distintos en el diagnóstico del síndrome metabólico, con lo cual la estimación de la prevalencia es diferente. Asimismo, algunos grupos enfatizan en la identificación y tratamiento de cada uno de los factores y asignan menos importancia a las distintas definiciones por agrupación de elementos. Además de los factores convencionales, la lista de características de riesgo es cada vez más amplia e incluye diversos genes, ambiente fetal, inflamación, macronutrientes de la dieta, lípidos intracelulares, enfermedad hepática, estrés, depresión, disfunción endotelial y apnea del sueño.

El nivel de magnesio por debajo de 1.4 mg/dl se asocia también con el doble de riesgo de diabetes al igual que la concentración de cinc, cuyo aporte parece mejorar la sensibilidad a la insulina y prevenir la diabetes. La elevación en los niveles de cortisol, en estados de estrés o depresión crónica también podría ser causa de resistencia a la insulina.

Varios genes -receptor adrenérgico b-3 y b-2, sintetasa de glucógeno en músculo, receptor de factor de proliferación de peroxisomas y el gen del receptor de la melanocortina, entre otros- parecen contribuir con la susceptibilidad a obesidad, RI y riesgo de ECV.

Según Schwartz, el envejecimiento es uno de los factores ambientales más importantes como causa de RI. El peso corporal tiende a elevarse luego de los 55 años y el depósito visceral de grasas pasa a ser más importante. La dieta y la actividad física son útiles para revertir esta predisposición a obesidad central y sus consecuencias. Además del cortisol, la hormona de crecimiento y las hormonas sexuales también contribuirían con la predisposición a obesidad y sensibilidad a la insulina.

Por último se puso de manifiesto la creciente preocupación por el incremento en la prevalencia de alteraciones metabólicas en niños y adolescentes con obesidad en las dos últimas décadas. La metformina parece útil en el tratamiento de niñas adolescentes con síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, cabe destacar la frecuencia de efectos adversos en asociación con la droga en la población pediátrica, comenta por último el autor

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