



Volumen 3, Número 4, Junio, 2004

Resúmenes SIIC

● ASOCIACION ENTRE SINDROME METABOLICO E INFARTO DE MIOCARDIO O ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

San Diego, EE.UU.

El síndrome metabólico se asoció significativamente con los antecedentes de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o ambos comunicados por los pacientes.

Circulation 109:42-46, Ene 2004

Autores:

Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Family and Preventive Medicine, University of California, San Diego, EE.UU.

Título original:

[Association of the Metabolic Syndrome with History of Myocardial Infarction and Stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey]

Título en castellano:

Asociación entre Síndrome Metabólico y Antecedentes de Infarto Agudo de Miocardio y Accidente Cerebrovascular en la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Examen Nutricional

Introducción

El conjunto de factores metabólicos y fisiológicos vinculados con enfermedad cardiovascular (ECV) recibió diferentes denominaciones, como síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, cuarteto mortal, síndrome metabólico, síndrome dismetabólico y síndrome dismetabólico cardiovascular. Las definiciones recientes de síndrome metabólico (SM) incluyen cinco componentes: hipertrigliceridemia (HTG), bajos niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), hipertensión (HTA), obesidad abdominal y resistencia a la insulina (RI). En este estudio, los autores examinaron la asociación entre los antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV) con el SM y sus componentes.

Métodos

El análisis se basó en los datos de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Examen Nutricional (*Third National Health and Nutrition Examination Survey* [NHANES III]) realizada por el centro nacional de estadísticas de salud de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los EE.UU. (CDC) entre 1988 y 1994. El NHANES III se diseñó para obtener información detallada del estado de salud y nutrición de una muestra representativa de la población civil no hospitalizada de los EE.UU. De la muestra de 39 695 personas seleccionadas para el NHANES III, se entrevistaron 33 994 y 30 818 se remitieron para ser examinadas por un médico en un centro de exámenes móvil. El NHANES III utilizó un diseño complejo para la muestra, en múltiples etapas, para permitir que los resultados puedan extrapolarse a la población total de los EE.UU. de principios de la década del '90. El examen incluyó medidas antropométricas y pruebas fisiológicas y de laboratorio, mientras que del interrogatorio se recolectaron datos acerca de la edad, sexo, raza, hábito de fumar (nunca, pasado, actual), antecedentes de IAM o ACV, diabetes, hipertensión y uso de medicación antihipertensiva o agentes hipoglucemiantes orales. Se utilizó la definición de

SM publicada recientemente como parte de las recomendaciones del NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*). Los 5 componentes del SM fueron: RI, HTA, HTG, bajos niveles de HDLc y obesidad abdominal determinada por el aumento en la circunferencia de cintura (CC). La RI se definió como un valor de glucosa plasmática en ayunas de 110 mg/dl o más y, para los propósitos de este análisis, también se utilizó la comunicación del paciente de uso actual de insulina o agentes hipoglucemiantes orales. Se consideró HTA, la presencia de hipertensión arterial sistólica de 130 mm Hg o más o de presión arterial diastólica de 85 mm Hg o más y para los propósitos de este análisis se incluyó la referencia del paciente sobre el uso de medicación antihipertensiva actual. La presencia de HTG y bajos niveles de HDLc se identificó sobre la base de valores de 150 mg/dl o más y de < 40 mg/dl, respectivamente. Se consideró CC aumentada a valores mayores de 102 cm en hombres y mayor de 88 cm en mujeres, medidos con una cinta métrica en el punto más alto de la cresta ilíaca. En cuanto a la metodología estadística, se utilizaron los modelos de regresión logística para determinar la asociación entre el SM y cada uno de sus componentes por separado con la prevalencia de IAM, ACV e IAM o ACV (IAM/ACV) y se controlaron las posibles variables de confusión como edad, sexo, raza y hábito de fumar. Se calcularon los cocientes de probabilidades (*odds ratios*, OR), con los intervalos de confianza (IC) del 95%.

Resultados

Un total de 16 926 personas entre 20 y 89 años cumplieron los requisitos requeridos para evaluar la presencia de SM (encuesta, exámenes en el centro móvil y datos de laboratorio). Entre los 15 922 sujetos de quienes se dispuso de datos sobre los antecedentes patológicos, 752 tuvieron antecedentes de IAM, 464 de ACV y 1 098 de IAM/ACV, para prevalencias no ajustadas de 4.7%, 2.9% y 6.9%, respectivamente; mientras que las prevalencias ajustadas a la población general del país fueron de 3.7%, 2% y 5.2%, respectivamente. Los hombres tuvieron una mayor prevalencia de IAM/ACV ajustada de acuerdo con la edad que las mujeres (6.8% *versus* 3.8%, $p < 0.0001$), debido principalmente a los antecedentes de IAM (5.2% *versus* 2.4%, $p < 0.0001$). Los negros no hispanos tuvieron significativamente más IAM/ACV que los blancos no hispanos (6% *versus* 5%, $p < 0.05$), atribuidos principalmente a la mayor frecuencia de ACV (3% *versus* 1.8%, $p < 0.01$). La prevalencia de SM fue significativamente mayor en los 3 grupos patológicos (IAM/ACV, IAM, ACV) en comparación con los sujetos sin antecedentes de enfermedades (40.8%, 41.5% y 43.5% *versus* 22.8%, respectivamente). Algo similar sucedió cuando se analizó cada uno de los componentes del SM por separado, aunque no todas las comparaciones alcanzaron significación estadística. En el análisis multivariado ajustado por edad, sexo, raza y hábito de fumar, el SM se relacionó significativamente con IAM (OR 2.01, IC 1.53-2.64), ACV (OR 2.16, IC 1.48-3.16) e IAM/ACV (OR 2.05, IC 1.64-2.57). El SM se asoció significativamente con IAM/ACV tanto en hombres (OR 1.93, IC 1.34-2.78) y mujeres (OR 2.20, IC 1.56- 3.11), las diferencias entre sexos no fueron significativas. En el análisis de los 5 componentes por separado la RI (OR 1.30, IC 1.03-1.66, $p < 0.0298$), bajos niveles de HDLc (OR 1.35, IC 1.05-1.74, $p < 0.0199$), HTA (OR 1.44, IC 1-2.08, $p < 0.0510$) e HTG (OR 1.66, IC 1.20-2.30, $p < 0.0030$) se relacionaron en forma independiente y estadísticamente significativa con IAM/ACV. De los 5 componentes de SM, la HTG tuvo los OR más elevados y se asoció significativamente tanto con IAM, ACV e IAM/ACV; mientras que en el análisis específico por sexo y para IAM/ACV la relación fue significativa en mujeres pero no en los hombres con HTG, en hombres pero no en mujeres con bajos niveles de HDLc y en mujeres pero no en hombres con HTA. Sólo la obesidad abdominal (aumento de CC) no se relacionó en forma independiente con ninguna de las enfermedades prevalentes. En todos los modelos ajustados, la edad se asoció significativamente con todas las patologías prevalentes con OR de 1.08 a 1.09 por cada año adicional. El valor predictivo del SM fue similar tanto a menor como mayor edad. El sexo femenino fue un factor protector para la aparición de IAM/ACV e IAM pero no de ACV. Los sujetos negros no hispanos tuvieron mayores OR, en forma significativa, para IAM/ACV en comparación con los blancos no hispanos, atribuido al mayor riesgo para ACV y a la fuerte asociación en las mujeres. El hábito de fumar presente y pasado se relacionó con OR elevados para IAM/ACV e IAM; sólo el hábito de fumar presente se vinculó significativamente con ACV. Entre los individuos no diabéticos ($n = 9\ 923$) los OR de SM para IAM/ACV, IAM y ACV fueron de 1.90, 1.89 y 2.02, respectivamente comparado con OR de 2.05, 2.01 y 2.16 en los sujetos diabéticos ($n = 845$).

Discusión

Comentan los autores que la falta de asociación observada entre obesidad abdominal (aumento de

CC) y los grupos de patologías prevalentes difieren de estudios previos que demostraron una relación lineal entre enfermedad coronaria y el índice de masa corporal o el índice cintura/cadera después del ajuste para otros factores de riesgo. Como explicación probable de este hallazgo señalan que la CC no emerge como factor predictivo independiente cuando hay otros componentes como HTG que pudieron haber disminuido su efecto. De todos los componentes del SM, la HTG evidenció la relación más sólida con las patologías analizadas y los OR mayores en las mujeres respecto de los hombres son compatibles con las diferencias de sexo observadas en otros estudios. Por otro lado, los OR similares para el SM en individuos diabéticos y no diabéticos indican el valor fuertemente predictivo de ECV del SM aun en ausencia de diabetes. Como limitaciones de su estudio mencionan: los errores potenciales y sesgos atribuidos a que los antecedentes patológicos se basaron sólo en las referencias de los pacientes; el diseño transversal del ensayo que no pudo establecer una relación causal entre los factores de riesgo y los resultados y, debido a que no se incluyeron los eventos mortales, la incidencia exacta de IAM o ACV pudo haber sido mayor, al igual que la asociación de factores de riesgo con la enfermedad si se efectuaron intervenciones de prevención secundaria luego de IAM o ACV. En conclusión, el SM se asoció significativamente con los antecedentes de IAM, ACV e IAM/ACV comunicados por los pacientes. Con excepción de la obesidad troncal (aumento de la CC), todos los componentes del SM se relacionaron significativamente con IAM/ACV. Estos hallazgos reafirman la importancia clínica del SM como factor de riesgo significativo para ECV y enfatizan la necesidad de elaborar estrategias para el control de este síndrome y sus componentes.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué asociación se encontró entre el síndrome metabólico (SM) y el infarto agudo de miocardio (IAM) o el accidente cerebrovascular (ACV)?

- A. Ninguna.**
- B. No significativa.**
- C. Significativa en ambos sexos.**
- D. Significativa sólo en hombres.**

[Respuesta Correcta](#)

● RELACION ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL PERFIL ATEROGENICO DE LAS LIPOPROTEINAS

Seattle, EE.UU.

El aumento de la grasa intraabdominal está asociado con un perfil de lipoproteínas de carácter aterogénico.

Diabetes 52:172-179, Ene 2003

Autores:

Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Metabolism, Endocrinology and Nutrition, Department of Medicine, Veterans Affairs Puget Sound Health Care System and Harborview Medical Center, University of Washington, Seattle, EE.UU.

Título original:

[The Atherogenic Lipoprotein Profile Associated with Obesity and Insulin Resistance Is Largely Attributable to Intra-Abdominal Fat]

Título en castellano:

El Perfil Aterogénico de las Lipoproteínas Asociado con Obesidad y Resistencia a la Insulina es Ampliamente Atribuible a la Grasa Intraabdominal

Introducción

Está claramente demostrado que la obesidad se asocia con resistencia a la insulina, que a su vez está vinculada con muchas de las patologías relacionadas con la obesidad. En esta última no sólo la magnitud del aumento de la masa grasa, sino también el lugar de distribución es un determinante importante del desarrollo de resistencia a la insulina y de las entidades vinculadas con la obesidad. Aunque parte de la variación en la sensibilidad a la insulina podría estar relacionada con la distribución central de la grasa corporal, se discutió si esta asociación es determinada por la acumulación de la grasa en los depósitos intraabdominales subcutáneos. Los autores comprobaron que la grasa intraabdominal (GIA) fue un determinante más importante de la sensibilidad a la insulina que la grasa subcutánea (GSC). También observaron que algunos individuos delgados de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC) presentaron cantidades elevadas de GIA, además de ser resistentes a la insulina. La acumulación de grasa central y la resistencia a la insulina están asociadas con la dislipidemia observada en el síndrome metabólico. El incremento del índice entre cintura y cadera está relacionado con las lipoproteínas de baja densidad (LDL), al igual que el aumento de la masa GIA y la resistencia a la insulina. Este patrón de distribución grasa también se asocia con el aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de densidad intermedia (IDL) y con la disminución del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). En la presente experiencia los autores estudiaron estos fenómenos en sujetos sanos para determinar el impacto de la diferencia en la distribución de la grasa corporal y de la sensibilidad a la insulina en el perfil lipídico.

Métodos

La población de estudio incluyó 196 individuos sin antecedentes de diabetes ni de patologías cardiovasculares que no estuvieran bajo tratamiento con agentes hipolipemiantes ni antihipertensivos. Los participantes debieron presentar niveles de glucosa en ayunas menores de 6.4 mmol/l, de LDLc inferiores a 190 mg/dl y de triglicéridos que no superaran los 500 mg/dl. Sobre la base del IMC y del índice de sensibilidad a la insulina (S_I), los sujetos fueron divididos en tres grupos: delgados sensibles a la insulina (DSI), delgados resistentes a la insulina (DRI) y obesos resistentes a la insulina (ORI). Los parámetros antropométricos incluyeron el IMC y el índice entre cintura y cadera. La GSC y la GIA fueron cuantificadas mediante imágenes de tomografía computada registradas a nivel umbilical. El S_I se determinó mediante el modelo mínimo de cinética de la glucosa descrito por Bergman y col. Los parámetros de laboratorio analizados incluyeron glucemia, insulina,

triglicéridos, colesterol, HDLc, LDL, apolipoproteína B. La distribución del colesterol fue analizada mediante ultracentrifugación en gradiente de densidad (UCGD). Los autores compararon las variables metabólicas de los tres grupos, así como los perfiles de las lipoproteínas en los cuartiles de distribución de la grasa corporal y de sensibilidad a la insulina. También analizaron la contribución relativa de la GIA y GSC en el S_I , y de los tres anteriores junto con el IMC en la concentración de colesterol.

Resultados

El índice entre cintura y cadera aumentó notablemente en los grupos DRI y ORI. De igual manera, las áreas de GIA y GSC incrementaron considerablemente a lo largo de los tres grupos. Aunque las mediciones del IMC de los sujetos delgados fueron similares, la tomografía computada demostró que el grupo DRI presentó mayor cantidad de grasa abdominal. La relación entre los dos tipos de depósito de grasa y el S_I fue curvilínea, mayor para la GIA que para la GSC. Además, la GIA y el S_I estuvieron correlacionados en hombres y mujeres. Por otra parte, los niveles de lipoproteínas fueron compatibles con un perfil más aterogénico en los sujetos resistentes a la insulina. Para evaluar la relación entre distribución de la grasa corporal y las lipoproteínas plasmáticas y entre S_I y las lipoproteínas plasmáticas, los autores subdividieron la cohorte en cuartiles de acuerdo con las mediciones de GIA, GSC, IMC y S_I . El aumento de la GIA y la disminución del S_I se asociaron con la presencia de un perfil lipídico más aterogénico. De igual forma, los autores comprobaron relaciones significativas entre la GSC y las lipoproteínas plasmáticas y entre las últimas y el IMC, aunque la GSC no se correlacionó con el HDLc y el IMC no se asoció con el LDLc. Los vínculos entre las distintas medidas de distribución de la grasa corporal y las lipoproteínas plasmáticas fueron mayores para la GIA, con excepción del colesterol. Por otra parte, debido a que la distribución de los sujetos en los tres grupos no eliminó el efecto de confusión de la obesidad abdominal, y porque la GIA y el S_I estuvieron estrechamente correlacionados, los autores calcularon el cociente del S_I y de la GIA como una medida compuesta. Con propósitos comparativos, la muestra fue dividida en cuatro grupos sobre la base de las interacciones entre estos dos parámetros. Los sujetos con los mayores valores de estas medidas presentaron un perfil de lipoproteínas mucho más aterogénico que el grupo con los menores valores. Así, en los primeros, los niveles de triglicéridos, colesterol total, LDLc y apolipoproteína B se encontraron elevados, mientras que el del HDLc disminuyó. La UCGD reveló que el grupo ORI con mayor cantidad de GIA evidenció más colesterol en las fracciones VLDL, IDL y LDL, con menor cantidad en la fracción HDL. En un modelo en el que la GIA y el S_I fueron las únicas variables independientes y la concentración de las fracciones de colesterol constituyó la variable dependiente, el colesterol en las fracciones correspondientes de VLDL, IDL, LDL densas y HDL se asoció con la GIA. En el modelo, el S_I contribuyó a algunas de las fracciones correspondientes a VLDL. En el segundo modelo, que incluyó también la GSC como variable dependiente, la concentración de colesterol en las fracciones correspondientes a VLDL, IDL, LDL flotante, LDL densas y HDL se asociaron con la GIA, mientras que el S_I no produjo contribución adicional. En el tercer modelo se agregó el IMC como variable independiente. El análisis reveló que la concentración de colesterol en las fracciones correspondientes a VLDL, IDL y LDL densa se asoció con la GIA, mientras que el S_I no produjo contribución adicional.

Conclusión La presente experiencia reveló que en individuos sanos la grasa intraabdominal es un determinante importante del perfil lipídico aterogénico. Aunque la resistencia a la insulina también está relacionada con este fenómeno, probablemente la asociación se base en el hecho de que este parámetro y la grasa intraabdominal están estrechamente vinculados. Sin embargo, es posible que la sensibilidad a la insulina cumpla algún papel colaborador adicional en los cambios del contenido de colesterol en las fracciones VLDL. Sobre la base de los resultados, los autores consideran que las estrategias dirigidas a la reducción de la grasa intraabdominal, mediante tratamiento farmacológico o modificaciones en el estilo de vida tendrán un efecto favorable en la sensibilidad a la insulina y en el perfil de las lipoproteínas plasmáticas. Cabe determinar si una relación similar entre la grasa intraabdominal y la sensibilidad a la insulina está vinculada con otras características del síndrome metabólico.

● EFECTOS DEL CONSUMO DE ALCOHOL SOBRE LA DIABETES

Nueva York, EE.UU.

Las evidencias más sólidas provenientes de esta reseña sistemática sugieren que el consumo moderado de alcohol se asoció con una disminución en la incidencia de diabetes, y una reducción en la incidencia de enfermedad coronaria en personas diabéticas.

Annals of Internal Medicine 140(3):211-219, Feb 2004

Autores:

Howard AA, Arnsten JH y Gourevitch MN

Institución/es participante/s en la investigación:

Montefiore Medical Center and Albert Einstein College of Medicine, Nueva York, EE.UU.

Título original:

[Effect of Alcohol Consumption on Diabetes Mellitus: A Systematic Review]

Título en castellano:

Efecto del Consumo de Alcohol sobre la Diabetes Mellitus: Reseña Sistemática

Introducción

La diabetes mellitus (DBT) es una de las enfermedades crónicas más comunes en los EE.UU., que afecta al 7.8% de los adultos de 20 años o más. En ese país, las complicaciones microvasculares y macrovasculares la convierten en la sexta causa de muerte y en la causa principal de ceguera. El control exitoso a largo plazo de la hiperglucemia disminuye el riesgo de complicaciones. Si bien los antecedentes familiares de DBT constituyen un factor de riesgo establecido para la DBT tipo 2, también ocupan un papel importante los factores referentes al estilo de vida, como la obesidad y la inactividad física. El consumo de alcohol es también prevalente en los EE.UU., pero los médicos tienen poca información acerca del modo en que el alcohol influye sobre el riesgo de DBT o su tratamiento. Los autores realizaron una reseña sistemática de la bibliografía médica para evaluar los efectos del consumo de alcohol sobre cinco aspectos epidemiológicos y terapéuticos de la DBT (incidencia, control glucémico, conductas de autocuidado, complicaciones asociadas con la medicación y complicaciones relacionadas con la enfermedad).

Métodos

Se realizó una búsqueda del tema en la base de datos Medline de todos los estudios publicados entre 1966 y la tercera semana de agosto de 2003 en idioma inglés en personas de 19 años o más. Asimismo, se examinaron las citas bibliográficas de los artículos principales. Dos investigadores evaluaron, en forma independiente, las referencias a fin de identificar todos los ensayos experimentales, de cohortes o de casos y controles que valorasen el efecto del consumo de alcohol sobre el riesgo de DBT, control glucémico, autocuidado, reacciones adversas medicamentosas y complicaciones de la enfermedad (criterios de inclusión). Los criterios de valoración principales fueron: DBT para la incidencia; glucosa y niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) para el control glucémico; adhesión a la terapia, monitoreo glucémico en el hogar, dieta y ejercicio para el autocuidado; niveles de drogas y reacciones adversas para las complicaciones vinculadas con la medicación y complicaciones agudas (cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar, infección y amputación), complicaciones crónicas microvasculares (retinopatía, neuropatía periférica, nefropatía y disfunción eréctil) y complicaciones macrovasculares crónicas (enfermedad coronaria [EC], enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica) para las complicaciones relacionadas con la DBT. Se calcularon los coeficientes κ de concordancia entre los investigadores (hubo 95% de acuerdo, $\kappa = 0.75$). En forma independiente, dos profesionales extrajeron los datos y evaluaron la calidad de los estudios sobre la base de los criterios establecidos por el *US Preventive Services Task Force* para determinar la validez interna. La concordancia entre los observadores fue del 89% ($\kappa = 0.76$). Se extrajeron datos sobre las muestras de los estudios, su duración, la dosis de alcohol o la definición de exposición al alcohol, la

definición y métodos de las variables medidas, los factores de confusión y las medidas de asociación. Con el objeto de efectuar comparaciones entre los resultados de los diversos estudios se efectuó la conversión (cuando fue posible) de las mediciones de consumo de alcohol a una escala única, donde un trago fue equivalente a 12.6 g de etanol.

Resultados

Se identificaron 974 estudios, de los cuales se excluyeron 942 por no cumplir los criterios de inclusión o de calidad. De los 32 ensayos restantes, 27 valoraron sólo la DBT tipo 2; dos ensayos, la DBT tipo 1 y tipo 2, y tres estudios no especificaron el tipo de DBT. Ninguno de los estudios incluidos evaluó los efectos del consumo de alcohol sobre las conductas de autocuidado o las complicaciones de la patología distintas de EC y retinopatía. Dieciocho ensayos prospectivos valoraron la asociación entre consumo de alcohol e incidencia de DBT, los cuales se clasificaron como regulares. Las limitaciones principales de la mayoría fueron: la falta de utilización de una prueba de pesquisa estandarizada para diagnosticar DBT, que la ingesta de alcohol se valoró sólo a nivel basal y no se distinguió entre consumo moderado o excesivo. Además, muchos estudios fracasaron en el control de factores de confusión como el índice cintura-cadera, los antecedentes familiares y la raza. En 8 ensayos (5 de los cuales emplearon una medición objetiva de DBT y una variable categórica no dicotómica para el consumo de alcohol) se encontró una relación en forma de U entre el consumo de alcohol y la incidencia de DBT, por la cual los bebedores moderados presentaron el riesgo más bajo para DBT y los no bebedores y bebedores excesivos tuvieron un riesgo mayor. En efecto, en comparación con los no bebedores, las personas que ingerían aproximadamente 1 a 3 tragos por día tuvieron una reducción del 33% al 56% en el riesgo de DBT. En cambio, comparados con los bebedores moderados, los individuos que bebían más de 3 tragos por día tuvieron un riesgo de DBT 43% mayor, aunque esta diferencia fue estadísticamente significativa en sólo dos estudios. Tres ensayos encontraron una relación inversa entre el consumo de alcohol y la incidencia de DBT, por la cual, los bebedores moderados tuvieron un 43% a 46% de disminución en el riesgo de DBT en comparación con los no bebedores. En cada uno de estos estudios, la prevalencia de grandes bebedores fue baja (1% a 3%) y no pudo establecerse un vínculo con la incidencia de DBT. El consumo de alcohol se consideró como variable dicotómica en 4 estudios, 2 de los cuales no hallaron una asociación entre consumo de alcohol y riesgo de DBT. Dos ensayos que analizaron el consumo de alcohol como variable continua encontraron una asociación positiva con el riesgo de DBT en los hombres pero no en las mujeres. Seis estudios experimentales evaluaron el efecto del alcohol sobre el control glucémico en las personas con DBT tipo 1 o tipo 2, incluyeron sólo 5 a 20 adultos y fueron calificados como regulares. La dosis de etanol osciló entre 1 o 2 tragos a 5 a 6 tragos, se ingirió con las comidas o lejos de las comidas en 5 ensayos y en 1 se administró en forma endovenosa. En todos los estudios los participantes sirvieron como sus propios controles al completar la fase experimental y la de control de modo aleatorizado; un ensayo se realizó a doble ciego. Dos estudios encontraron una disminución en la concentración de glucosa plasmática luego del consumo de alcohol con las comidas o lejos de ellas (en uno de los cuales la diferencia fue estadísticamente significativa, pero sólo en personas con DBT tipo 2). Otro ensayo evidenció una reducción estadísticamente significativa en los niveles de glucosa plasmática luego de la infusión de etanol durante un período de ayuno, mientras que los 3 restantes notificaron que la ingesta de cantidades pequeñas a moderadas de alcohol independientemente de las comidas no tuvo efectos agudos sobre el control glucémico. Dos estudios experimentales determinaron el efecto del consumo de alcohol sobre las posibles complicaciones medicamentosas; uno, calificado como bueno, evaluó el efecto sobre las complicaciones relacionadas con troglitazona y el otro, calificado como regular, sobre las complicaciones asociadas con un derivado de las sulfonilureas. En ninguno se encontraron alteraciones significativas en el control glucémico por más de 4 a 6 horas ni tampoco reacciones adversas graves. Cuatro ensayos prospectivos de cohorte examinaron la relación entre el consumo de alcohol y la incidencia de EC o muerte; 2 fueron calificados como buenos y los otros 2 como regulares. Una limitación común fue que la ingesta de alcohol se consideró sólo a nivel basal. Todos informaron un menor riesgo de muerte debida a EC en asociación con el consumo de alcohol, en 3 estudios la diferencia fue estadísticamente significativa. Los 3 ensayos que evaluaron la incidencia de EC demostraron una asociación inversa entre el consumo de alcohol y el riesgo de EC, en 2 de los cuales los resultados fueron estadísticamente significativos. En comparación con los no bebedores, los bebedores moderados tuvieron una disminución del 34% al 55% en la incidencia de EC y una reducción del 55% a 79% en la tasa de mortalidad secundaria a EC. Dos estudios prospectivos determinaron la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de

retinopatía; ambos valoraron la ingesta de alcohol sólo a nivel basal. Uno de los ensayos, calificado como bueno, no encontró asociación entre el consumo de alcohol y la incidencia o progresión de la retinopatía diabética; mientras que el otro, calificado como regular, documentó un riesgo incrementado de retinopatía diabética en los bebedores excesivos.

Discusión

Comentan los autores que las evidencias sugieren que el consumo moderado de alcohol se asocia con una disminución en el riesgo de DBT, mientras que el consumo excesivo se vincula con un aumento en el riesgo. Además, la ingesta de cantidades moderadas de alcohol no parece tener efectos agudos sobre el control glucémico de los individuos con DBT. Los datos disponibles limitados indican que el consumo de alcohol junto con el uso de sulfonilurea o tiazolidinediona no incrementa el riesgo de reacciones adversas secundarias a las drogas. El análisis demostró que la ingesta leve a moderada de alcohol en personas con DBT se asoció con una disminución de los eventos cardiovasculares. Sin embargo, no se ha aclarado el efecto del consumo de alcohol sobre otras complicaciones vinculadas a la DBT tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía. Si bien los resultados de todos los estudios incluidos no concuerdan totalmente, las evidencias sugieren que hay una relación en forma de U entre el consumo de alcohol y el riesgo de DBT. La asociación entre ingesta de pequeñas a moderadas cantidades de alcohol y el menor riesgo de DBT es biológicamente plausible debido a que estos niveles de consumo se vincularon con un aumento en la sensibilidad a la insulina en diversos ensayos de observación (la resistencia a la insulina es un factor clave en la patogénesis de la DBT tipo 2). La relación entre la ingesta excesiva de alcohol y el riesgo incrementado de DBT en algunos estudios pudo deberse al aumento en la obesidad, especialmente la troncal, que es un factor de riesgo importante para DBT tipo 2, ya que la mayoría de los ensayos no controlaron como factores de confusión los índices antropométricos. El aparente efecto protector del consumo leve a moderado de alcohol sobre la EC puede ser consecuencia del aumento en los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y la disminución en la agregación plaquetaria o el incremento en la actividad fibrinolítica. Estos efectos beneficiosos son particularmente relevantes en personas diabéticas, en quienes los factores de riesgo coronarios (tales como dislipidemia) y la predisposición a la trombosis son muy prevalentes. Sobre la base de estos datos, es razonable que los médicos informen a sus pacientes con DBT que consumen alcohol con moderación (1 a 3 tragos por día), que éste no parece estar asociado con efectos adversos. No obstante, debido a que la mayoría de la evidencia disponible es observacional, estos datos no permiten recomendar la ingesta de alcohol en sujetos abstemios con DBT o en riesgo de DBT. Es importante la realización de más investigaciones a fin de determinar los efectos a largo plazo del consumo de alcohol sobre el control glucémico, el autocuidado y las complicaciones no cardíacas de la DBT. En conclusión, las evidencias más sólidas sugieren que el consumo moderado de alcohol se asoció con una disminución en la incidencia de DBT y una reducción en la incidencia de EC en personas diabéticas.

Autoevaluación de Lectura

Según las evidencias científicas disponibles ¿qué relación se encontró entre el consumo de alcohol y la incidencia de diabetes?

- A. Disminución de la incidencia en no bebedores.**
- B. Ninguno.**
- C. Incremento, tanto en los bebedores moderados como excesivos.**
- D. Disminución de la incidencia en bebedores moderados.**

Respuesta Correcta

● LA HOMOCISTEINA COMO INDICADOR DE PRONOSTICO EN PACIENTES EN DIALISIS

Torrance, EE.UU.

Un nivel bajo de homocisteína total en plasma puede indicar un mal pronóstico en pacientes en hemodiálisis a diferencia de la población general, en donde un nivel elevado es considerado factor de riesgo cardiovascular.

Journal of the American Society of Nephrology 15:442-453, 2004

Autores:

Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Nephrology and Hypertension, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, EE.UU.

Título original:

[A Low, Rather than a High, Total Plasma Homocysteine Is an Indicator of Poor Outcome in Hemodialysis Patients]

Título en castellano:

Un Menor Nivel de Homocisteína Plasmática Total, a Diferencia de uno Mayor, es Indicador de Mal Pronóstico en Pacientes en Hemodiálisis

En la población general, un nivel elevado de homocisteína total en plasma (HTP) es un factor de riesgo cardiovascular. Sin embargo, en pacientes en hemodiálisis (HD), la asociación entre HTP y resultados clínicos es inconsistente y, eventualmente, paradójica. Estudios recientes demostraron que una baja concentración de HTP está relacionada con mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular y mal pronóstico en estos individuos. Ello parece ser debido a la asociación empírica entre baja HTP y desnutrición proteico-energética, la que es de por sí un factor de riesgo conocido para un mal resultado clínico en HD. Esta asociación fue referida como posible componente en la inversión del riesgo cardiovascular. Se cree que tanto la inflamación como la desnutrición proteico-energética, cada una de ellas de manera independiente o asociadas como "síndrome complejo desnutrición-inflamación", son los principales contribuyentes de dicho fenómeno de inversión del riesgo cardiovascular. Los autores estudiaron la hipótesis de que el nivel bajo de HTP en pacientes en diálisis indica desnutrición proteico-energética, con inflamación o sin ella, y está asociado con mal resultado clínico en pacientes en HD. Para verificar dicha hipótesis, los autores examinaron en primer lugar las asociaciones basales entre HTP y algunos marcadores de desnutrición e inflamación, al comienzo de la cohorte del estudio *Nutritional and Inflammatory Evaluation in Dialysis* (NIED). Luego exploraron asociaciones longitudinales entre los valores basales de HTP y la mortalidad y medidas de internación prospectivas en el mismo grupo de pacientes.

Material y métodos

Los participantes del estudio NIED se reclutaron de un grupo de 1 200 pacientes en HD en 8 centros de diálisis de Los Angeles. Los criterios de inclusión fueron ser paciente ambulatorio sometido a HD al menos por 8 semanas, tener al menos 18 años, y haber firmado el consentimiento escrito. Se obtuvieron 367 muestras de sangre. Se utilizó una versión modificada del Índice de Charlson para evaluar gravedad de la comorbilidad. Las evaluaciones de peso y medidas antropométricas se realizaron mientras los pacientes estaban en una sesión de HD o entre 5 y 20 minutos después de finalizada ésta. Simultáneamente, para evaluar el porcentaje de grasa y la masa corporal magra, se obtuvo la interacción infrarroja cercana a través de un sensor comercial. La proteína C reactiva (PCR) y las citoquinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α se midieron como índices del grado de inflamación. Se definió internación hospitalaria como cualquier hospitalización que incluyera al menos una noche de estadía en el hospital. La estadística descriptiva y multivariada se realizó con un programa de computación.

Resultados

Durante el período de seguimiento de 12 meses, 191 (52%) de los pacientes en HD fueron internados al menos una vez, 37 (10.1%) murieron, 9 terminaron en trasplante renal, y 38 fueron trasladados de sus unidades de diálisis o dejaron la cohorte por otros motivos. Los hombres compusieron el 54.2% de la población estudiada, con mayoría de hispanoamericanos y negros. Más de la mitad de los pacientes eran diabéticos, la prevalencia de diabetes en los pacientes fallecidos fue de 73.5%, y exactamente la mitad del total de pacientes tenían un antecedente de enfermedad cardiovascular. Casi el 72% recibía un suplemento polivitamínico diario diseñado específicamente para pacientes con insuficiencia renal. El nivel basal de HTP fue significativamente menor en aquellos que murieron ($20.44 \pm 7.75 \mu\text{mol/dl}$) comparado con aquellos que sobrevivieron ($24.86 \pm 12.04 \mu\text{mol/dl}$; $p = 0.03$). Además, en los estudios de laboratorio de los pacientes fallecidos, los valores basales de hemoglobina y las concentraciones séricas de albúmina, prealbúmina y creatinina fueron significativamente inferiores, mientras que la de PCR fue mayor. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los índices antropométricos entre pacientes fallecidos y vivos. Se evidenció una débil correlación negativa entre HTP y el puntaje de comorbilidad de Charlson, lo que indica que los pacientes con alta comorbilidad tendían a presentar valores de HTP menores, pero dicha correlación negativa no fue estadísticamente significativa luego del ajuste multivariado. Se demostró una fuerte correlación positiva entre valores no transformados y logarítmicos de HTP y las concentraciones séricas de marcadores nutricionales como albúmina, prealbúmina, urea, y fundamentalmente, creatinina sérica (0.22 a 0.29). La mortalidad general fue significativamente mayor en el cuartilo inferior de HTP (17.4%), comparada con los otros tres grupos (6.5 a 9.8%; $p = 0.04$). La mortalidad de origen cardiovascular fue también mayor en el grupo de menor HTP (10.9% *versus* 5.4 a 6.5%), pero estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Las concentraciones séricas de albúmina, creatinina y urea fueron significativamente menores en el cuartilo con HTP más baja, y mayor en el cuartilo más alto, lo que indica, una vez más, una correlación positiva entre estos marcadores nutricionales y HTP. En cuanto a la proporción de pacientes sobrevivientes en cada cuartilo, el menor de éstos exhibió la tasa de supervivencia más baja, comparada con los otros tres cuartilos (Kaplan-Meier $p = 0.04$). Con respecto a las internaciones, en general se evidenció una tendencia firme hacia mayores tasas de hospitalización con menores valores de HTP. En cuanto a los días de internación, todos los ajustes multivariados de riesgo relativo (RR) fueron estadísticamente significativos, indicando mayores estadías para pacientes en HD con menores niveles de HTP. En cuanto al riesgo de muerte, fue también significativamente mayor en el cuartilo inferior (IC 95%, 1.14-14.53; $p = 0.02$). Finalmente, los modelos de mortalidad fueron examinados exclusivamente para evaluar la de origen cardiovascular, se evidenció la misma tendencia inversa aunque sin significación estadística.

Discusión

En este estudio, los autores encontraron una alta prevalencia de hiperhomocisteinemia en la cohorte de 367 pacientes en HD. Los valores basales de HTP exhibieron correlaciones significativas con creatinina sérica, albúmina, prealbúmina y urea, pero no con marcadores inflamatorios. Demostraron también que valores menores de HTP estaban asociados con altos niveles de hospitalización y mortalidad. El cuartilo inferior de HTP estaba asociado con un riesgo de muerte del doble, independientemente de la hipoalbuminemia. Estos hallazgos se contraponen con lo observado en la población general, en la que altos valores de HTP están asociados con mal pronóstico, incluso alto riesgo de eventos cardiovasculares y muerte. En la mayoría de los estudios descriptivos y de prevalencia, más del 90% de los pacientes en HD tienen hiperhomocisteinemia, y las medias y medianas de los valores de HTP están entre 20 y 25 $\mu\text{mol/l}$, sustancialmente mayores que los observados en la población general ($< 13.5 \mu\text{mol/l}$). Se ha propuesto que la alta prevalencia de hiperhomocisteinemia en pacientes en HD es una de las razones de la alta tasa de eventos cardiovasculares y el mal pronóstico en estos pacientes. Aunque algunos estudios informaron correlación positiva entre altos niveles de HTP y mayor tasa de mortalidad en pacientes en HD, otros estudios fallaron en demostrar tal asociación, o encontraron paradójicamente correlaciones invertidas. Un estudio encontró una mortalidad a los 9 meses significativamente mayor en pacientes en HD con HTP $< 27 \mu\text{mol/l}$. Un ensayo que examinó la posible relación entre HTP, estado nutricional, y enfermedad cardiovascular isquémica en una cohorte de 117 pacientes en HD encontró que los pacientes en HD desnutridos tenían niveles de HTP y albúmina significativamente menores. Finalmente, en otro estudio se exploraron asociaciones de corte entre HTP e historia de enfermedad cardiovascular en 459 pacientes en HD, y se halló que la media de

HTP era mayor en pacientes sin antecedentes de este tipo. En modelos multivariados, la historia de enfermedad cardiovascular fue también asociada negativamente con mayores niveles de HTP. Debido a que la hiperhomocisteinemia es común en pacientes en HD, y asimismo es un factor de riesgo en la población general, la inferencia intuitiva es que la hiperhomocisteinemia es la causa de los malos resultados en dichos pacientes. Este posible razonamiento imperfecto se denomina en epidemiología como falacia ecológica, en la que las inferencias se basan en comparar poblaciones en vez de individuos. Sin embargo, unos pocos estudios mostraron una correlación positiva entre HTP y mal resultado, pero están sujetos a restricciones. Por ejemplo, el estudio de Mallamaci y col., aunque encontró asociación positiva entre HTP y evento cardiovascular en 175 pacientes en HD seguidos por un promedio de 29 meses, falló en predecir supervivencia independientemente. Más aun, en dicho estudio, ni la albúmina sérica ni la PCR predijeron mortalidad. La razón de que el estudio de los autores, así como otros tres trabajos recientes, encontró la asociación opuesta, en comparación con otras pocas publicaciones, podría obedecer a diferencias en la raza o el origen étnico, comorbilidades, la presencia de diabetes o el diseño de los estudios. Más aun, el sesgo de publicación puede haber demorado el informe de resultados tan paradójicos. La correlación positiva entre HTP y los marcadores de estado nutricional proteico-energético en pacientes en HD puede explicar en forma parcial, aunque no totalmente, la asociación paradójica entre HTP y mortalidad en estos individuos. De manera similar a los resultados obtenidos por los autores, Suliman y col. y Wrone y col. también informaron correlaciones significativas entre HTP, marcadores nutricionales y concentraciones séricas de albúmina, prealbúmina y creatinina. Es de destacar que en estos tres estudios, incluido el de los autores, la asociación entre HTP y creatinina sérica es la más fuerte, tal como lo indican los coeficientes de correlación, incluso más fuerte que la asociación con la concentración de albúmina sérica. La creatinina sérica es no sólo un indicador de eficiencia y dosis de diálisis sino también de masa muscular y estado nutricional en pacientes en HD. Esta asociación paradójica con una mejor sobrevida es bien conocida y descrita como uno de los principales componentes del fenómeno de epidemiología inversa. A diferencia de la albúmina sérica, la creatinina puede estar menos asociada o no del todo asociada con inflamación. A la inversa, la albúmina sérica es un marcador combinado de desnutrición e inflamación, y por lo tanto, es un indicador del síndrome complejo desnutrición-inflamación. El HTP parece ser un marcador nutricional más exclusivo, porque su asociación con la albúmina sérica es más débil que con la creatinina sérica. En efecto, congruentemente con esta exclusiva hipótesis nutricional, los autores no hallaron asociación entre HTP y tales marcadores inflamatorios como PCR, IL-6 y TNF- α . La correlación entre HTP y la concentración de creatinina sérica podría ser también el resultado de la asociación metabólica entre creatinina y homocisteína. Este estudio debería ser calificado por la posibilidad de sesgo de selección. Durante el reclutamiento inicial en 8 unidades de diálisis (con más de 1 000 pacientes) es posible que sólo aquellos que generalmente eran más sanos, más conscientes acerca de su salud, y con un mejor estado nutricional, hayan accedido a participar (385 pacientes). Por lo tanto, los 367 pacientes finales en este estudio, a quienes se les midió HTP, pueden incluir de manera desproporcionada individuos menos enfermos y bien nutridos. En efecto, la tasa anual de mortalidad general de todos los pacientes del estudio fue 15%, mientras que fue tan baja como 10% entre los pacientes seleccionados para el estudio NIED. Sin embargo, un sesgo de selección con tal dirección generalmente podría conducir a un sesgo hacia la nulidad, así que sin este sesgo, los resultados positivos obtenidos por los autores probablemente hubieran sido más fuertes, y las asociaciones, en efecto, más prominentes. Otra posible limitación puede estar relacionada con el relativamente corto período de seguimiento (sólo 12 meses comparados con los 4 años del estudio de Suliman). Más aun, algunas asociaciones existieron sólo cuando se analizaron los valores logarítmicos de HTP. Finalmente, otra limitación de este estudio es la falta de medición de folatos. Sin embargo, estudiar el efecto de la deficiencia de folato en HTP está más allá de los objetivos del estudio, cuyo foco es la dirección de la asociación entre HTP y el pronóstico en pacientes en HD. Algunas fortalezas de este estudio incluyen el gran tamaño de la muestra, con la inclusión de muchos individuos con diabetes, su diseño longitudinal, el empleo de datos hospitalarios y el uso de varios marcadores de inflamación y nutrición al mismo tiempo. En cuanto a los índices antropométricos como los de masa y grasa corporales, los autores no encontraron ninguna asociación importante con HTP. Sin embargo, hallaron una débil correlación positiva, estadísticamente significativa, con otros índices antropométricos. Más aun, y en concordancia con dos estudios previos, encontraron una correlación positiva y estadísticamente significativa entre HTP y nPNA (equivalente de proteína del total de nitrógeno), lo que sugiere un papel positivo de la ingesta de proteína en la determinación del nivel de HTP en pacientes en HD.

Autoevaluación de Lectura

Señale la afirmación correcta:

- A. En la población general, un nivel disminuido de homocisteína total en plasma (HTP) es un factor de riesgo cardiovascular.*
- B. En la población en hemodiálisis (HD), un nivel disminuido de HTP es un indicador de mal pronóstico.*
- C. En la población en HD, un nivel elevado de HTP es un indicador de mal pronóstico.*
- D. En la población general, un nivel disminuido de HTP es indicación de HD.*

Respuesta Correcta

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