



Volumen 4, Número3, Mayo 2005

Resúmenes SIIC

● Evaluación Crítica de los Criterios del *Adult Treatment Panel III* de Identificación de la Resistencia a la Insulina con Dislipidemia

Los criterios del ATP III tienen baja sensibilidad para identificar resistencia a la insulina con dislipidemia en personas no diabéticas con riesgo cardiovascular aumentado y diabetes.

Diabetes Care 27(4):978-983, Abr 2004

Autores:

Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Biometry and Epidemiology Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, EE.UU.

Título original:

[Critical Evaluation of Panel III Criteria in Identifying Insulin Resistance with Dyslipidemia]

Título en castellano:

Introducción

El síndrome metabólico se asocia con aumento del riesgo tanto para aterosclerosis como para diabetes tipo 2. Se considera que padecen ese síndrome los individuos con 3 o más de 5 anomalías, que incluyen la obesidad abdominal, el aumento de la presión sanguínea, de los niveles séricos de triglicéridos, la disminución del colesterol asociado con HDL y la elevación de la glucosa en ayunas. Clínicamente, la intención fue que esos criterios identificaran individuos para el manejo intensivo del riesgo y la vigilancia de la enfermedad cardiovascular. Si bien los datos empíricos proporcionan alguna base para las normas, el *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (ATP III) señala que las recomendaciones están basadas en la mejor opinión del panel de expertos, aun cuando no existan datos directos disponibles evaluados por los estudios.

La evidencia indica, fuertemente, que la resistencia a la insulina es el factor patogénico común de los componentes individuales del síndrome metabólico y explica el conjunto del síndrome. Por lo tanto, los investigadores han sugerido que la insulinoresistencia es el denominador común para la aparición tanto de diabetes de tipo 2 como de aterosclerosis.

Material y métodos

Fueron estudiados 74 individuos no diabéticos, incluidos secuencialmente, que contestaron avisos publicados en los diarios metropolitanos. A todos se les indicó una dieta para mantenimiento del peso consistente en 50% de hidratos de carbono, 30% de grasas y 20% de proteínas. La sensibilidad a la insulina *in vivo* se determinó por la técnica de clampeo de glucosa euglicémica-hiperinsulinémica. La captación de glucosa se estandarizó por kilogramo de masa corporal magra (excluyendo la masa ósea), determinada por absorción dual de la energía de rayos X, para obtener el índice de disponibilidad de glucosa (IDG) por kilogramo de masa corporal magra. Los valores más bajos de IDG indican mayor insulinoresistencia. La sangre en ayunas para la resonancia

magnética nuclear (RMN) del perfil de subclases de las lipoproteínas se obtuvo de la misma extracción que para los exámenes lipídicos convencionales. Los niveles de colesterol asociado con HDL se determinaron mediante una técnica colorimétrica con oxidasas, los triglicéridos por la técnica colorimétrica del glicerofosfato, y la glucosa plasmática por medio de la glucosa oxidasa. Las normas del ATP III indican que el diagnóstico clínico del síndrome de insulinoresistencia requiere la presencia de tres o más de los siguientes componentes: obesidad abdominal (circunferencia de la cintura > 102 cm en el hombre y > 88 cm en la mujer), nivel elevado de presión arterial (presión sistólica > de 130 mm Hg o presión diastólica > de 85 mm Hg), triglicéridos elevados (> de 150 mg/dl), disminución del colesterol asociado con HDL (< 40 mg/dl en los hombres y < 50 mg/dl en las mujeres), y aumento de la glucosa en ayunas (110-125 mg/dl).

Resultados

Los valores medios fueron de 36 años para la edad, 26.9 kg/m² para el índice de masa corporal (IMC), 88.4 cm para la circunferencia de la cintura, 13.7 mg para el IDG. El 46% de los participantes eran varones. Todos los componentes del síndrome metabólico se correlacionaron significativamente con el IDG, al igual que el valor de la insulina en ayunas. Ese IDG se relacionó negativamente y de modo significativo con la concentración de las grandes partículas de colesterol asociado con lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), el tamaño promedio de las VLDL, y la concentración total de las partículas pequeñas e intermedias de LDL; y positivamente con la concentración de grandes partículas de LDL, el tamaño promedio de las LDL, la concentración de las grandes partículas de HDL y el tamaño promedio de las HDL. En total, el 12.2% de los individuos cumplían con los criterios del ATP III para el síndrome metabólico.

La escasa sensibilidad de los criterios del ATP III para identificar la resistencia a la insulina en los participantes podría indicar que un significativo número de personas son resistentes a la insulina pero no presentan los parámetros del complejo del síndrome metabólico. Para examinar esa posibilidad, los autores determinaron los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo las evaluaciones de las subclases de lipoproteínas por medio de la RMN asociadas con la insulinoresistencia en tres grupos de individuos: los que cumplían con los criterios del ATP III (ATP III+), los individuos resistentes a la insulina (IDG < 12 mg) que no reunían los criterios del ATP III (ATP III-), y aquellos individuos que eran ATP III- y sensibles a la insulina (IDG > de 12 mg). Aproximadamente la tercera parte de los individuos que no cumplían con los criterios del ATP III eran resistentes a la insulina y, comparados con el subgrupo de personas sensibles a la insulina, esos individuos ATP III- insulinoresistentes presentaban, significativamente, mayores factores de riesgo cardiovascular, incluyendo mayor IMC medio, circunferencia de cintura, triglicéridos y glucosa en ayunas. También mostraban determinaciones desfavorables de las subclases de lipoproteínas por RMN, como aumento de la concentración y del tamaño de las grandes partículas de VLDL, aumento de la concentración total de LDL, disminución del tamaño de las partículas de LDL y de las grandes partículas de HDL y de las partículas de HDL. Por otra parte, el 20% de los individuos insulinoresistentes que no cumplían con los criterios del ATP III presentaban alteración de la tolerancia a la glucosa, por lo que esos criterios no pudieron identificar los individuos resistentes a la insulina que presentaban perfil adverso de riesgo cardiovascular, incluyendo la dislipidemia observada por el análisis de las subclases de lipoproteínas por medio de la RMN.

Conclusiones

El presente estudio demuestra que los criterios del ATP III presentan baja sensibilidad para predecir la resistencia a la insulina, el factor primario en la patogénesis del síndrome metabólico. Los individuos resistentes a la insulina que no reunieron los criterios del ATP III fueron también categorizados por los factores de riesgo metabólicos y para la enfermedad cardiovascular y por un perfil desfavorable para la subclase de lipoproteínas; éste último incluyó el aumento de las grandes partículas de VLDL, el incremento de las pequeñas de LDL y la disminución de la concentración de grandes partículas de HDL.

Debido a que estos factores de riesgo son componentes centrales del síndrome metabólico, los autores señalan que los criterios del ATP III podrían fracasar en la identificación de muchos individuos con riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular o diabetes en el futuro. Esto contradice el valor de los criterios del ATP III como paradigma para la evaluación, dado que es deseable obtener alta sensibilidad. En este trabajo se observó que el 12.2% de la muestra de individuos no diabéticos presentaba el síndrome metabólico de acuerdo con los criterios del ATP III, un índice de prevalencia que es similar al obtenido en otros estudios de vigilancia de la salud

nutricional. Esos datos sugieren que los criterios del ATP III presentan baja sensibilidad, y que la verdadera prevalencia del incremento para el riesgo cardiovascular asociado con la insulinoresistencia debe ser aproximadamente del 39%, que es el porcentaje de individuos que – tanto en el grupo ATP III+ como en el grupo con resistencia a la insulina– no reunía los criterios del ATP III.

Los datos obtenidos también destacan que los criterios del ATP III pueden no identificar individuos con perfil adverso de subclases de lipoproteínas, teniendo en cuenta los parámetros tradicionales. Esa asociación entre subclases específicas de lipoproteínas y el riesgo para aterosclerosis o enfermedad coronaria, así como la relación entre las subclases de lipoproteínas y la resistencia a la insulina, ha sido investigada en múltiples estudios.

Desde que Reaven introdujo por primera vez el término de síndrome de resistencia a la insulina, se han atribuido nuevos factores a este síndrome; a su vez, se ha logrado una mayor comprensión de los mecanismos subyacentes. El presente ensayo, concluyen los expertos, sugiere que se debe efectuar una reevaluación de los esquemas mejorados de diagnóstico para el síndrome, el que en última instancia debe ser determinado de manera prospectiva respecto de las futuras evoluciones. Esos estudios potenciarán la capacidad del clínico para identificar y manejar el riesgo, y para prevenir las enfermedades metabólicas y cardiovasculares.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes no es un componente del síndrome metabólico?

- A. *Disminución del colesterol HDL.*
- B. *Aumento del colesterol LDL.*
- C. *Aumento de los triglicéridos.*
- D. *Aumento de la presión arterial.*

[Respuesta Correcta](#)

Alteraciones de las Características Miocárdicas del Ventrículo Izquierdo Asociadas con la Obesidad

En sujetos obesos sin evidencia de enfermedad cardiovascular hay alteraciones del ventrículo izquierdo; el índice de masa corporal es una variable independiente de la función cardíaca.

Circulation 110(19):3081-3087, Nov 2004

Autores:

Marwick T, Wong CY, O'Moore-Sullivan T y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

University of Queensland and Queensland University of Technology; Brisbane, Australia

Título original:

[Alterations of Left Ventricular Myocardial Characteristics Associated with Obesity]

Título en castellano:

Introducción

La obesidad ha sido asociada con insuficiencia cardíaca; en individuos con obesidad grave se ha descrito miocardiopatía producida por la sobrecarga de volumen, caracterizada por dilatación del ventrículo izquierdo (VI), aumento del estrés soportado por el VI e hipertrofia compensatoria (excéntrica) de éste. La obesidad ha sido relacionada con cambios cardiovasculares a partir de los cuales se observa un flujo hiperdinámico hasta cambios estructurales cardíacos subclínicos. Es muy

importante identificar el trastorno en estos estadios tempranos, dado que es el momento en que el tratamiento puede ser más eficaz. Los autores se propusieron definir los efectos preclínicos de la obesidad en el sistema cardiovascular mediante un examen del funcionamiento del ventrículo izquierdo con empleo de las nuevas técnicas ecocardiográficas sensibles, incluyendo imágenes Doppler de tejidos, imágenes de deformación del miocardio (*strain*) y estudios de retrodispersión (*integrated backscatter*).

Se buscó también la asociación entre los cambios en estos parámetros y los niveles de insulina, la duración de la obesidad y la capacidad de realizar ejercicio.

Métodos

Fueron estudiados 142 sujetos sanos de ambos sexos dentro de un rango de valores de IMC. Se dividió a los participantes en cuatro grupos: con obesidad grave (IMC > 35 kg/m²), moderadamente obesos (IMC de 30 a 34.9 kg/m²), con sobrepeso (IMC de 25 a 29.9 kg/m²) y el grupo de referencia (IMC < 25 kg/m²). Para descartar la existencia de enfermedad cardíaca se realizó en todos los pacientes examen clínico completo, electrocardiograma en reposo y de esfuerzo y ecocardiografía transtorácica. Se excluyó a los pacientes con enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus. Se midió la presión arterial, se tomaron las medidas antropométricas, se calculó el IMC, la masa grasa corporal y la masa libre de grasa. Se analizó la función renal, la insulina en ayunas, el colesterol total, los triglicéridos y HDLc. En los sujetos obesos se utilizaron protocolos de ejercicio individualizados según la capacidad de cada participante.

Para la ecocardiografía se utilizó un equipo estándar con un transductor de fase de 2.5 MHz.

Se determinó por Doppler pulsado la velocidad de flujo mitral, la velocidad protodiastólica máxima (E), la velocidad telediastólica máxima (A), el índice E/A y el tiempo de relajación isovolumétrica (IVRT). También se midió el grosor de la pared del VI, el volumen de fin de diástole, el volumen de fin de sístole y la fracción de eyección del VI. El estudio del tejido miocárdico se puede realizar mediante el procesamiento de señales de ecografía y Doppler de tejidos, por los cuales se obtiene una serie de parámetros sensibles de la función diastólica y sistólica. La técnica Doppler de tejidos también es utilizada para determinar la deformación del miocardio, a partir de lo cual también puede establecerse un índice; ambas mediciones constituyen indicadores sensibles de la función miocárdica. También se puede evaluar la función tisular mediante el análisis por ultrasonido de retrodispersión, cuyos parámetros reflejan tanto la función (variación cíclica) como la reflectividad; ésta última se encuentra alterada en la enfermedad hipertrófica, lo que sugiere que los cambios ultrasonográficos están relacionados con fibrosis.

Resultados

Si bien ninguno de los participantes presentaba diagnóstico previo de hipertensión, hubo diferencias significativas en la presión arterial media entre el grupo de sujetos con obesidad grave y el grupo de referencia. Se observó una estrecha relación entre los niveles de insulina en ayunas y el IMC en los sujetos con sobrepeso y en aquellos con obesidad.

El grosor de la pared del VI, su diámetro, volumen y masa ajustada por la altura elevada a la 2.7 potencia aumentaron con el IMC incrementado de cada grupo. Las mediciones morfológicas fueron significativamente diferentes en los grupos con obesidad moderada a grave en comparación con el grupo de referencia. Tanto la masa del VI indexada y el grosor de la pared ventricular se correlacionaron con los niveles plasmáticos de insulina. La fracción de eyección no difirió significativamente entre los distintos subgrupos. Sin embargo, se hallaron diferencias significativas entre los sujetos obesos y los del grupo de referencia en la medición de la deformación del miocardio, tanto septal e inferior como en el promedio regional, y en la velocidad sistólica del miocardio en el examen Doppler de tejidos. En el análisis de los subgrupos, todas las mediciones para evaluar la función del VI mostraron diferencias significativas entre los grupos con sobrepeso y obesidad y el grupo control. También se observaron diferencias significativas entre los subgrupos de pacientes obesos en el *strain* global y regional. Los niveles plasmáticos de insulina se asociaron significativamente con la función sistólica.

El mayor grado de obesidad se asoció con aumento significativo del IVRT y con cambios no lineales tanto en la E como en el índice E/A, lo que probablemente refleja el impacto de las condiciones de carga. Sin embargo, los hallazgos del Doppler de tejidos refirieron asociación entre la disfunción sistólica y la obesidad, evidenciada por velocidad reducida a nivel de la válvula mitral, la disminución de la velocidad protodiastólica en los sujetos obesos y elevada presión de llenado. Se halló que la velocidad diastólica del miocardio estaba significativamente reducida en los subgrupos de sujetos obesos respecto del grupo de referencia. Los índices de variación cíclica en el estudio de

retrodispersión, que son la expresión de la contractilidad miocárdica intrínseca y sus propiedades acústicas, también estuvieron alterados en relación con un IMC mayor.

Discusión

Los resultados del presente estudio muestran cambios en la estructura y función del VI de sujetos sanos con sobrepeso que no tienen otras causas clínicamente observables de enfermedad cardíaca. Estos cambios están aparentemente relacionados con el grado de obesidad. El IMC se mantiene como una variable independiente de función cardíaca, aun después del ajuste por edad, presión arterial media, masa ventricular izquierda indexada y niveles de insulina.

Aun cuando los valores de fracción de eyección evaluados por ecografía convencional son normales, al analizar la función cardíaca con exámenes más sensibles los mayores niveles de obesidad se relacionan con diferencias en la función ventricular. Las observaciones de este trabajo desafían hallazgos previos que indicaban una función del VI conservada en sujetos con obesidad moderada, respaldando, de esta manera, una porción menor de la literatura que describía una depresión funcional subclínica del VI. La razón de esta discrepancia probablemente se relaciona con las técnicas utilizadas para la evaluación de la función sistólica. Estos cambios funcionales se asocian con cambios morfológicos del VI.

Además de alteraciones del tamaño de las cámaras cardíacas, los sujetos obesos presentan mayor densidad tisular, evidenciada en la reflectividad del examen miocárdico de retrodispersión. Estudios previos demostraron que esto refleja fibrosis miocárdica subyacente.

Informes previos sobre la función diastólica en individuos obesos han producido resultados muy variables, lo que reflejaría lo sensibles que son los índices de flujo a través de la válvula mitral a las condiciones de carga y al aumento de masa del VI. La interpretación de las características del

índice de flujo a través de la válvula mitral es más eficaz de evaluar la función diastólica, especialmente dada la expansión de volumen intravascular que presentan estos individuos.

El aumento del volumen sistólico y del gasto cardíaco produce una dilatación de las cámaras cardíacas con hipertrofia excéntrica del VI. En segundo término, la resistencia a la insulina podría ser la responsable del aumento de la masa del VI en los sujetos obesos. En tercer lugar, el tejido adiposo podría aumentar los niveles circulantes de angiotensina II, la cual estimula el crecimiento del tejido cardíaco, y por medio de la aldosterona podría mediar la fibrosis miocárdica. Por último, la apnea obstructiva del sueño, muy común en pacientes obesos, puede contribuir a la falla cardíaca.

Si bien en trabajos previos se demostró que la duración de la obesidad es un factor determinante en los cambios cardíacos, el presente trabajo no pudo probar esta relación.

Tampoco se obtuvieron datos completos en lo que se refiere a apnea obstructiva del sueño y resistencia a la insulina.

Conclusiones

La obesidad, señalan los autores, constituye un factor de riesgo independiente para la aparición de disfunción subclínica del VI. Una mejor comprensión de la fisiopatología de los cambios en el VI relacionados con la obesidad permitiría modificar el progreso de la enfermedad, lo que conduciría a una regresión de éstos. Las nuevas técnicas ecocardiográficas utilizadas son herramientas útiles para la detección de cambios subclínicos, tanto estructurales como funcionales, y para evaluar su historia natural y la eficacia de las intervenciones terapéuticas.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles son las características de la miocardiopatía descrita en individuos con obesidad grave?

- A. Se debe a la sobrecarga de volumen y se caracteriza por dilatación del ventrículo izquierdo e hipertrofia compensatoria.**
- B. Se asocia con dilatación del ventrículo derecho y aumento de la poscarga.**
- C. No se encontró relación alguna entre la cardiopatía y la obesidad.**
- D. Se asocia siempre con insuficiencia de la válvula mitral.**

[Respuesta Correcta](#)

Fisiopatología de la Aterosclerosis en el Diabético

Las placas de aterosclerosis en los pacientes diabéticos son más inflamatorias que las de los no diabéticos, lo que las hace más vulnerables.

Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux 97(Supl. 3):13-16, Dic 2004

Autores:

Tedgui A

Institución/es participante/s en la investigación:

Inserm U541, Hôpital Lariboisière, París, Francia

Título original:

[Physiopathologie de l'Athérosclérose chez le Diabétique]

Título en castellano:

Introducción

La prevalencia de la diabetes sigue en aumento y actualmente se estima que existen más de cien millones de pacientes en todo el mundo. El 5% al 10% presenta diabetes tipo 1 insulino dependiente y entre el 90% y el 95%, diabetes tipo 2 insulino resistente. La diabetes incrementa en forma muy importante el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares, y los médicos se enfrentan a una epidemia creciente de complicaciones macrovasculares que afectan las arterias coronarias, las arterias periféricas y las carótidas, además de los trastornos microvasculares característicos que producen nefropatía y retinopatía.

La enfermedad coronaria es la primera causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos, con riesgo que puede ser multiplicado por 4 en relación con el individuo no diabético. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria son fundamentalmente debidas a la formación de un trombo de ubicación terminal, en contacto con una placa de aterosclerosis que obstruye en forma variable la luz arterial. El trombo se desarrolla a partir de la placa debido a que el endotelio luminal se encuentra denudado o bien porque la placa se rompe, exponiendo material lipídico trombogénico a la sangre circulante. El efecto deletéreo de la diabetes sobre la aterosclerosis es de tal magnitud que el riesgo coronario en la mujer diabética se equipara con el del hombre diabético, mientras que es sustancialmente inferior en la mujer no diabética. Los individuos diabéticos sin antecedentes de infarto de miocardio (IAM) presentan riesgo de desarrollar síndrome coronario agudo casi igual al de los pacientes no diabéticos con antecedentes de IAM.

Ateroesclerosis: una enfermedad inflamatoria

Los estudios experimentales más recientes asociados con las observaciones anatomopatológicas permiten afirmar que la ateroesclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica de las grandes arterias, con localización a nivel de la capa íntima. El colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) que se acumula en el espacio subendotelial en forma oxidada, es el agente inicial de agresión que desencadena la reacción inflamatoria. Esa inflamación interviene en varios niveles del proceso aterosclerótico: activación del endotelio y reclutamiento de linfocitos y monocitos, producción local y sistémica de citoquinas proinflamatorias, producción de proteasas matriciales, degradación de las proteínas de la capa fibrosa y desestabilización de la placa, inducción de apoptosis de las células de la placa y formación del núcleo lipídico procoagulante. La diabetes puede exacerbar la ateroesclerosis amplificando cada una de esas etapas.

Disfunción endotelial

Las células endoteliales proporcionan una interfaz metabólicamente activa entre la sangre y la pared vascular, ya que controlan la permeabilidad a las macromoléculas, modulan los tonos vasomotores, evitan la coagulación y la trombosis e intervienen en la diapédesis de los leucocitos. Además sintetizan sustancias vasoactivas como el óxido nítrico (ON), las prostaglandinas, la endotelina y la angiotensina II, que participan en la regulación de las funciones y de las estructuras de los vasos.

La vasodilatación dependiente del endotelio se encuentra disminuida en el diabético aun antes de la aparición de la ateroesclerosis anatómica y la hiperglucemia impide la producción de ON bloqueando la activación de la sintetasa endotelial del ON, y aumentando la producción de radicales libres oxigenados tales como el anión superóxido.

Reclutamiento y adherencia leucocitarios

La migración de los linfocitos T y de los monocitos hacia la capa íntima ocupa un papel central en la aterogénesis. La adherencia de los monocitos al endotelio implica la unión de moléculas de estructura expresadas en la superficie endotelial.

Esas moléculas de adherencia se expresan también en la superficie del endotelio normal, si bien se encuentran fuertemente aumentadas en el curso de la ateroesclerosis. Las células T que se acumulan en las placas de ateroesclerosis secretan citoquinas, en particular, interferón. Para transformarse en células espumosas, los macrófagos captan e incorporan grandes cantidades de LDLc oxidado por intermedio de receptores que, a la inversa de los receptores clásicos del LDLc normal, no son regulados negativamente por el contenido intracelular de colesterol.

La hiperglucemia, al disminuir la producción de ON, estimula la generación de radicales libres y la expresión de receptores para los productos de glucación, aumenta la activación del factor de transcripción inflamatoria, el que regula la expresión de gran cantidad de genes que codifican mediadores inflamatorios. Las anomalías lipídicas comúnmente asociadas a la diabetes, como el aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y el exceso de ácidos grasos libres, estimulan igualmente la activación del factor de transcripción inflamatoria a nivel endotelial, aumentando la expresión de citoquinas y de moléculas de adherencia.

Diabetes y placa inestable

Además de acentuar el proceso ateromatoso que conduce a la aparición de las lesiones ateroescleróticas, la diabetes favorece la inestabilidad de las placas y desencadena la aparición de eventos clínicos. Un estudio reciente confirma que las placas de ateroesclerosis de los pacientes diabéticos son más inflamatorias que las placas de los no diabéticos, con acumulación aumentada de macrófagos y de linfocitos T y sobreexpresión de la molécula HLA-DR del complejo mayor de histocompatibilidad. Por otra parte, las placas de los diabéticos contienen un núcleo lipídico más importante, asociado con la presencia de mayor número de macrófagos y de células musculares lisas en apoptosis, lo que acentúa su vulnerabilidad.

Productos de glucación avanzada de las proteínas

Las proteínas glucadas (AGE, por su sigla en inglés) constituyen una clase química diferente, que es el resultado de la fijación de un azúcar reductor o de un aldehído sobre la función aminoterminal de una proteína o de un aminoácido.

La reacción se desarrolla sin participación enzimática y forma un producto llamado base de Schiff, que es muy dependiente del tiempo de exposición al azúcar y de su concentración.

Luego de la primera etapa tiene lugar una reagrupación molecular que es proporcional a la

concentración del azúcar. Esa reagrupación es seguida por una reacción más compleja que lleva a la formación de las AGE. El índice de formación de esos compuestos es muy dependiente de la duración de la hiperglucemia y se encuentra aumentado en forma importante en el curso de la diabetes.

Las AGE son reconocidas por sus receptores específicos denominados RAGE, que se encuentran presentes en la superficie de numerosas células. La activación de los RAGE por su ligando desencadena una respuesta inflamatoria a nivel de las células vasculares, con activación de la vía del factor de transcripción inflamatoria, expresión de citoquinas proinflamatorias, de quimioquinas y de moléculas de adherencia endoteliales. La importancia de las AGE y de sus receptores en la aterosclerosis está comprobada por estudios experimentales que demuestran el efecto protector del bloqueo de la actividad de los RAGE contra la aterosclerosis, en ratas deficientes en Apo E transformadas en diabéticas por medio del tratamiento con estreptozotocina, ya que las ratas diabéticas desarrollan más aterosclerosis y sus placas son más inflamatorias.

Cuando la estimulación de los RAGE es bloqueada por la administración de receptores solubles que se unen a las AGE e inhiben su actividad, la aterosclerosis entre las ratas diabéticas no es diferente de la que presentan las no diabéticas.

Resulta interesante destacar, señalan los autores, que la expresión de los RAGE se encuentra muy aumentada en las placas de aterosclerosis de los pacientes diabéticos en relación con los no diabéticos.

Conclusión

Las enfermedades vasculares, en particular la aterosclerosis, constituyen la primera causa de morbilidad y mortalidad en el paciente diabético. La diabetes aumenta en forma muy notoria el riesgo de adquirir coronariopatía, accidente cerebrovascular o arteritis de los miembros inferiores. La fisiopatología de la enfermedad vascular del diabético hace intervenir anomalías de las células endoteliales y de las células musculares lisas. Los trastornos metabólicos que caracterizan la patología, como la hiperglucemia o la acumulación de las AGE, contribuyen a la disfunción endotelial y al aumento de la respuesta inflamatoria a nivel vascular. Además, las funciones plaquetarias son anormales en el individuo diabético, con mayor producción de factores protrombóticos. El conjunto de esas anomalías contribuye a la aparición de los eventos celulares y moleculares que desencadenan la aterosclerosis, y al aumento a largo plazo del riesgo cardiovascular entre los pacientes diabéticos con aterosclerosis.

Autoevaluación de Lectura

Entre los pacientes diabéticos, la diabetes de tipo 2 se observa:

- A. En el 10% de los casos.**
- B. En el 90% de los casos.**
- C. En el 50% de los casos.**
- D. En el 5% de los casos.**

[Respuesta Correcta](#)

Lipemia, Inflamación y Aterosclerosis: Nuevas Oportunidades en la Comprensión y Tratamiento de la Aterosclerosis

La investigación reciente destaca la importancia de la inflamación en la etiopatogenia de la aterosclerosis. En este contexto, surgen nuevas posibilidades de prevención y tratamiento.

Drugs 64(Supl. 2): 19-41, 2004

Autores:

Van Oostrom AJ, Van Wijk JP y Castro Cabezas M

Institución/es participante/s en la investigación:

Departments of Internal Medicine and Endocrinology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Países Bajos

Título original:

[Lipaemia, Inflammation and Atherosclerosis: Novel Opportunities in the Understanding and Treatment of Atherosclerosis]

Título en castellano:

Dislipemia y aterosclerosis

La aterosclerosis (AS) representa una de las causas más importantes de muerte en las sociedades occidentales. Hábito de fumar, hipertensión, dislipemia, resistencia a la insulina, aumento de la masa grasa, distribución desfavorable de las grasas y un estado protrombótico son algunos de los factores de riesgo de AS. La mayoría de ellos se relacionan entre sí y forman parte del denominado síndrome de resistencia a la insulina/metabólico, descrito por Reaven en 1988. La prevalencia de esta alteración ha aumentado rápidamente en los países occidentales y por ello es de esperar que se produzca paralelamente un rápido incremento en la incidencia de enfermedad coronaria (EC). Es muy probable que estos cambios sean consecuencia de modificaciones en el estilo de vida: mayor sedentarismo y dietas hipercalóricas ricas en ácidos grasos saturados y carbohidratos. Entre todos los parámetros de lípidos, los triglicéridos y el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) son las variables metabólicas con mayor valor predictivo de EC en el contexto del síndrome metabólico, mientras que el colesterol total y el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) no se relacionan estrechamente con la alteración metabólica.

Dislipemia: importancia de la fase posprandial

Las partículas ricas en triglicéridos se producen fundamentalmente en la fase posprandial. Las moléculas endógenas con estas características (lipoproteínas de muy baja densidad, VLDL) y las partículas exógenas ricas en triglicéridos (quilomicrones) comparten la misma vía metabólica: la lipoproteína lipasa unida al endotelio hidroliza los triglicéridos en glicerol y ácidos grasos libres. Los ácidos grasos difieren en la longitud de la cadena de carbonos y en el grado de saturación según el tipo de grasas de la dieta. Una elevada concentración de ácidos grasos libres (FFA) –como sucede en la obesidad o con dietas hipercalóricas– se considera uno de los componentes etiológicos esenciales del síndrome metabólico. Durante la fase posprandial y en virtud de la disponibilidad limitada de lipoproteína lipasa, hay competición enzimática, con lo cual se produce acumulación de partículas ricas en triglicéridos. La hipertrigliceridemia en ayunas es una característica del síndrome metabólico, de diabetes tipo 2 y de hiperlipemia combinada familiar. Sin embargo, se vio que 40% de las personas con EC prematura tienen concentración plasmática normal de lípidos en ayunas aun con depuración anormal de lipoproteínas en la fase posprandial. Por este motivo, se tiende a considerar que la AS es un fenómeno posprandial. Asimismo, se vio que el espesor de la íntima y media de carótida –una buena estimación de la magnitud de la AS– se predice mejor por la concentración posprandial de triglicéridos que por la determinación de partículas individuales ricas en triglicéridos. De igual forma, las modificaciones en la glucemia que se producen luego de la ingesta podrían ser de mayor valor predictivo en el proceso aterosclerótico que la medición de la glucemia en ayunas.

Valoración de la lipemia posprandial

En la mayoría de los casos esta determinación consiste en la valoración de la lipemia después de la ingesta de una carga oral de grasa. La separación de las lipoproteínas por ultracentrifugación en virtud de su densidad se considera la herramienta estándar en el subfraccionamiento de las lipoproteínas. Recientemente se creó una nueva metodología que brinda la posibilidad de medir en forma seriada los triglicéridos capilares a lo largo del día.

Este parámetro parece relacionarse con la lipemia posprandial y puede aplicarse fácilmente en estudios de población. La trigliceridemia valorada de esta forma se asoció con la resistencia a la insulina, con la composición corporal y con la dieta. Sin embargo, a pesar de que la información es cada vez más abundante, la hipertrigliceridemia posprandial todavía no se evaluó en estudios prospectivos. Aun así, la información en conjunto indica que la trigliceridemia posprandial es un factor de riesgo que vale la pena considerar en la práctica clínica.

Aterosclerosis e inflamación

Hoy en día se considera que la EC es un proceso inflamatorio crónico de bajo grado.

La aterogénesis se inicia por el daño endotelial, desencadenado a su vez, por múltiples factores de riesgo cardiovascular. En las primeras etapas de la aterogénesis los leucocitos residentes y reclutados liberan mediadores inflamatorios, se unen al endotelio y finalmente migran hacia el sitio de la lesión. Esta última característica es más específica de linfocitos y monocitos, mientras que los neutrófilos usualmente están presentes sólo en placas con rupturas. Cuanto mayor la cantidad de células inflamatorias en las placas de ateroma, mayor la posibilidad de que se disgreguen. En la interacción entre leucocitos y células endoteliales participa una cascada secuencial de citoquinas, integrinas y selectinas.

Proteína C-reactiva

Cada vez existe mayor evidencia acerca de una asociación positiva entre inflamación sistémica y EC. Entre todos los marcadores inflamatorios, la proteína C-reactiva (PCR) de elevada sensibilidad es el factor independiente que mejor predice futuros eventos cardiovasculares en sujetos sanos y en pacientes con EC establecida. La elevación de la PCR es más notoria en enfermos con angina inestable y anticipa la evolución luego de un episodio cardiovascular. No sólo es un marcador de enfermedad cardíaca, también es un agente proaterogénico y proinflamatorio. La PCR está estrechamente relacionada con los factores tradicionales de riesgo cardiovascular; fundamentalmente obesidad y depósito de grasa visceral. Algunos estudios mostraron correlación con marcadores de sensibilidad a la insulina, triglicéridos y HDLc mientras que la asociación con el colesterol total y el LDLc sigue siendo controvertida. La mayor parte de las teorías que relacionan la PCR y la AS involucran la activación endotelial y la síntesis de interleuquina (IL) 6. Esta citoquina, recuerdan los autores, es la principal interleuquina responsable en la síntesis hepática de PCR y, *per se*, se asocia con enfermedad cardiovascular. También se vio que el tejido adiposo –y en particular el depósito visceral de grasa– contribuye sustancialmente a la concentración de IL-6.

Leucocitos

El recuento de glóbulos blancos es otro marcador inflamatorio que predice morbilidad y mortalidad cardiovascular. Entre todas las subpoblaciones de leucocitos, los neutrófilos muestran la mejor asociación epidemiológica a pesar de que estas células a menudo no se observan en las placas. El recuento de leucocitos se relaciona estrechamente con los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, como hábito de fumar, hiperlipemia y resistencia a la insulina. La relación entre la cantidad de leucocitos, la hiperlipemia y la resistencia a la insulina podría explicarse en parte por los triglicéridos en plasma y la concentración de glucosa que inducen activación de glóbulos blancos, tal como se vio *in vitro* y *ex vivo* en pacientes con hipertrigliceridemia. Además, se constató que en la fase posprandial, cuando se elevan los triglicéridos y la glucosa, también aumenta el recuento leucocitario; paralelamente se elevan la producción de citoquinas proinflamatorias y el estrés oxidativo. Estos cambios podrían contribuir al daño endotelial.

Leucocitos y endotelio

La mayor expresión de marcadores de activación de leucocitos es sugestiva de un estado proinflamatorio y proaterogénico. Se vio que los monocitos y los neutrófilos de los pacientes con hiperlipemia tienen mayor adhesión a las células endoteliales *in vitro*.

Más aun, la expresión de marcadores de activación leucocitaria se relaciona con enfermedad

cardiovascular; es mayor en pacientes con angina inestable y predice nueva estenosis en sujetos sometidos a angioplastia coronaria.

Los glóbulos blancos pueden activarse directamente por factores de riesgo cardiovascular e indirectamente por la activación de células endoteliales. En forma opuesta, los leucocitos activados pueden estimular las células endoteliales, muy probablemente a través de la producción de especies reactivas de oxígeno, citoquinas proinflamatorias y enzimas de degradación, entre ellas gelatinasa y colagenasa. Cuando se activan, las células endoteliales producen una variedad de citoquinas proinflamatorias; las cuales facilitan el reclutamiento y la activación de los leucocitos. Algunos factores clásicos de riesgo cardiovascular – glucemia e hiperlipemia– pueden inducir activación endotelial *in vitro*.

En relación con las lipoproteínas, el LDLc y el LDLc oxidado son las fracciones que recibieron mayor atención.

La evidencia en animales mostró que las lipoproteínas endógenas y exógenas pueden atravesar la barrera endotelial y ubicarse en el espacio subendotelial, donde pueden ejercer efectos locales en la activación del endotelio y en la formación de células espumosas.

En los estados de hiperlipemia, y especialmente en la fase posprandial, el tiempo de permanencia de las lipoproteínas aterogénicas aumenta, con lo cual, en teoría, se eleva el riesgo de aterosclerosis. Algunos ácidos grasos pueden atenuar el efecto de los triglicéridos sobre el endotelio. El ácido linolénico presente en aceites de pescado es considerado cardioprotector.

Mecanismos propuestos en la activación endotelial y de leucocitos

La activación y la disfunción de las células endoteliales pueden ser consecuencia de la producción excesiva de radicales superóxido. La síntesis de especies reactivas de oxígeno se asocia con la formación de productos avanzados de glucosilación y activación de proteínquinasa C, entre otros efectos. La activación de esta última, se asocia con activación del factor NF-κB, un factor de transcripción de mediadores proinflamatorios que origina mayor expresión de citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión. Además, las especies reactivas de oxígeno reducen la biodisponibilidad de óxido nítrico, un agente vasodilatador que protege contra la aterosclerosis. Los efectos beneficiosos de los ácidos grasos n-3 probablemente incluyen un descenso en la producción de especies reactivas de oxígeno. Además, los ácidos grasos son ligandos naturales de los receptores activadores del proliferador de peroxisomas (PPAR) que ejercen una amplia variedad de efectos en muchas células.

El factor 3 del complemento sérico (C3) es un fuerte elemento predictivo de infarto de miocardio y se asocia positivamente con obesidad, diabetes tipo 2, dislipemia e hipertensión. Se produce en hígado y en tejidos extrahepáticos, entre ellos fibroblastos, células mononucleares, células endoteliales y adipocitos. La activación de cualquiera de las vías del complemento (clásica, alternativa o de lectina de unión a manosa) se asocia con la fragmentación del C3 en C3a y C3b. En situaciones normales, el C3b no completa la vía final de activación que conduce a inflamación por la presencia en plasma de diversos inactivadores. En cambio, cuando hay inflamación, el C3b culmina con la formación del complejo de ataque a la membrana. En placas de ateroma se observó depósito de complemento y de PCR.

Participación del sistema del complemento en el metabolismo de los lípidos

La fuerte correlación entre C3 y obesidad muy probablemente es consecuencia de que el tejido adiposo puede sintetizar esta proteína. Se vio que los quilomicrones son algunos de los estimulantes más fuertes de la producción de C3 por tejido adiposo y de la activación posterior del complemento por vía alternativa.

Recientemente se constató que el C3a no es un simple espectador; de hecho, se comprobó que esta proteína es idéntica a la ASP (*acylation-stimulating protein*), una hormona derivada de células adiposas involucrada en el metabolismo de los ácidos grasos libres. La captación de los ácidos grasos, fundamentalmente durante la fase posprandial, es beneficiosa ya que su incremento podría ejercer un papel crucial en la patogenia de la resistencia a la insulina y de la diabetes tipo 2. Se vio que los niveles de ASP en ayunas predicen la depuración posprandial de triglicéridos y de ácidos grasos libres. La información en conjunto sugiere que el sistema C3/ASP regula el atrapamiento de ácidos grasos en la fase posprandial y que está activo en situaciones de baja concentración de insulina o de resistencia a dicha hormona. Esto podría explicar la fuerte asociación entre C3/ASP y el síndrome metabólico.

Estrategias para reducir la inflamación

Las estrategias para reducir la inflamación deberían interferir con la producción de especies reactivas de oxígeno o, mejor aun, con la vía de la proteínquinasa C y del NF-kB.

Dieta

Las modificaciones en el estilo de vida son esenciales en este contexto. La reducción de peso mejora el perfil de lípidos en plasma y la sensibilidad a la insulina y disminuye la concentración de PCR, IL-6 y ASP. Una dieta bien equilibrada debe incluir baja cantidad de ácidos grasos saturados y tiene que ser rica en ácidos grasos poliinsaturados –en particular n-3– que mejoran la función del endotelio y reducen los procesos inflamatorios.

Las vitaminas E y C y el ácido fólico se asocian con mejoría de la disfunción endotelial inducida por glucosa y triglicéridos.

Además, reducen la oxidación de LDL y la adhesión de leucocitos a células endoteliales.

Los polifenoles, presentes en el té verde y los vinos tintos, también ejercen acciones favorables. Es muy probable que estos agentes inhiban directamente la activación de NF-kB con menor activación de leucocitos y de células del endotelio. Los resultados de estudios clínicos con antioxidantes han sido, sin embargo, desalentadores. En cambio, la evidencia sugiere que los polifenoles contribuyen con los efectos protectores de la dieta mediterránea.

Drogas antiinflamatorias

Un blanco promisorio es la vía del NF-kB, que puede ser afectada esencialmente por dos clases de drogas: corticoides y antiinflamatorios no esteroides. La mayoría de los estudios realizados en pacientes sometidos a angioplastia o a colocación de *stent* mostraron que una dosis única de esteroides antes o después de la lesión del endotelio no se asocia con efecto significativo sobre la aparición de nueva estenosis. En cambio, en un grupo seleccionado de pacientes con enfermedad cardiovascular y elevada concentración de PCR luego de la colocación del *stent*, la administración prolongada de prednisona se asoció con reducción de la estenosis angiográfica y de los eventos cardiovasculares concomitantes. Los *stents* cubiertos con inmunosupresores – sirolimús– se asocian con menor aparición de nueva estenosis y de eventos cardiovasculares. La aspirina, además de inhibir la ciclooxigenasa, inhibe el NF-kB. En estudios de prevención primaria, la administración de 325 mg por día se asocia con importante reducción del riesgo cardiovascular en sujetos con PCR en el cuartilo más alto.

La angiotensina II es proaterogénica y proinflamatoria. Existen receptores para angiotensina II en leucocitos y células endoteliales. A través de la producción de especies reactivas de oxígeno, la angiotensina II promueve la activación de NF-kB, la oxidación de LDL y la disfunción endotelial. De allí la eficacia de los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina.

Como se mencionó, parte del efecto beneficioso de algunos ácidos grasos está mediada por los PPAR. Los PPAR son receptores nucleares que luego de la activación inducida por el ligando forman un heterodímero con un receptor de ácido retinoico. Este complejo activado se une posteriormente a un elemento nuclear de respuesta al PPAR que desencadena la transcripción de genes y la síntesis de proteínas con diversos efectos. Los PPAR ejercen funciones sobre el metabolismo de proteínas, glucosa y lípidos; sobre la diferenciación, proliferación y apoptosis celular y sobre la proliferación neoplásica; los procesos inflamatorios y la función del endotelio.

El PPAR-alfa se expresa en hígado, corazón, músculo y riñón y tiene efectos hipolipidémicos: reducción de triglicéridos, aumento del HDLc y menor formación de partículas de LDLc densas y pequeñas. Se supone que las cascadas de NF-kB y de proteínquinasa activada por mitógenos se controlan también por la vía del PPAR-alfa.

Además de los ligandos naturales, los fibratos sintéticos se unen a este receptor.

El PPAR-beta/delta ha sido involucrado en la cicatrización de heridas y se supone que incrementa el HDLc. El tercer miembro de la familia, el PPAR-gamma, se expresa abundantemente en células adiposas y macrófagos y, en menor concentración, en páncreas, músculo esquelético, vasos, linfocitos T, neutrófilos y células de músculo liso vascular. Los PPAR-gamma promueven el depósito subcutáneo de grasa mientras que la grasa visceral se reduce.

También se asocian con disminución de los triglicéridos y ácidos grasos libres plasmáticos y con aumento del HDLc. La activación de PPAR-gamma se acompaña de flujo de colesterol desde los macrófagos; con mejoría de la sensibilidad a la insulina y con varios efectos antiinflamatorios y vasculares, la mayoría de ellos mediante la inhibición de NF-kB.

La rosiglitazona y la pioglitazona (tiazolidinedionas) ejercen profundos efectos sobre la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de los lípidos y por ello son agentes muy promisorios en el

tratamiento del síndrome metabólico. En estudios animales, los agonistas del PPAR-gamma se asocian con reducción del tamaño de la placa y, en pacientes con diabetes tipo 2, con inhibición de nueva estenosis luego de angioplastia. En trabajos clínicos, las tiazolidinedionas tienen numerosos efectos antiinflamatorios.

Las estatinas reducen la concentración hepática de colesterol intracelular con lo cual aumenta la expresión de receptores de LDL. Este fenómeno se asocia con mayor depuración de lipoproteínas con apoB y apoE, en particular LDL, VLDL y lipoproteínas de densidad intermedia. Las estatinas inhiben la síntesis hepática de VLDL y estimulan la lipólisis mediada por lipoproteína lipasa, lo cual podría explicar el descenso de los triglicéridos que se observa con el tratamiento. Otras acciones de las estatinas incluyen agonismo parcial sobre los PPAR-alfa y PPAR-gamma. Además de sus múltiples acciones cardiovasculares, las estatinas tienen propiedades antineoplásicas, reducen la osteoporosis y podrían atenuar la aparición de demencia y de esclerosis múltiple. Ejercen mejoría aguda sobre la función del endotelio y tienen efecto antiinflamatorio, antitrombótico y antiproliferativo. La acción antiinflamatoria se refleja en una disminución de la concentración de citoquinas proinflamatorias y PCR y en menor activación de células endoteliales que, en ocasiones, son independientes de las propiedades hipolipidémicas.

Asimismo, las estatinas reducen la expresión de diversos marcadores de activación leucocitaria. Hasta la fecha se desconoce si las acciones son un efecto de clase o si son específicas de ciertas drogas. Aun así no hay dudas de que incluso los pacientes normocolesterolémicos con elevación de la PCR se benefician con este tratamiento. Los efectos combinados de las estatinas se reflejan en estabilización de la placa de ateroma y, a veces, en regresión de las lesiones.

Perspectivas futuras. Conclusión

Los bloqueantes del receptor de plaquetas, glucoproteína IIb/IIIa, pueden reducir los eventos cardiovasculares no sólo por su acción antitrombótica sino también por los efectos antiinflamatorios. Estas drogas inhiben la interacción entre los leucocitos y el endotelio y reducen la concentración de IL-6 y PCR.

La AS es una enfermedad inflamatoria ligada a marcadores específicos, como PCR, C3 y glóbulos blancos, cuya activación es esencial en el proceso. Es consecuencia de la activación de las células endoteliales y de los efectos de lipoproteínas, triglicéridos, ácidos grasos y glucosa, factores que a menudo aumentan en el síndrome metabólico y en la fase posprandial. Todos estos conocimientos indudablemente ayudarán a comprender mejor la fisiopatología de la enfermedad y a producir nuevas estrategias de tratamiento.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué fármacos son útiles en el tratamiento de la aterosclerosis?

A. Estatinas.

B. Agonistas de los receptores activadores del proliferador de peroxisomas (PPAR-gamma).

C. Bloqueantes del sistema renina-angiotensina.

D. Todos ellos.

[Respuesta Correcta](#)

VII Congreso sobre Prevención: Obesidad, una Epidemia Mundial Relacionada con Enfermedad Cardíaca y Accidente Cerebrovascular

Se presentan los hallazgos principales de cuatro grupos de trabajo; constituye el resumen ejecutivo de las actas del congreso llevado a cabo en Hawaii en abril de 2002.

Circulation 110(18):2968-2975, Nov 2004

Autores:

Eckel RH, York DA, Rössner S y colaboradores
Institución/es participante/s en la investigación:
American Heart Association, Dallas, EE.UU.

Título original:

[Prevention Conference VII: Obesity, a Worldwide Epidemic Related to Heart Disease and Stroke]

Título en castellano:

Introducción

El propósito del congreso "Obesidad, una epidemia mundial relacionada con enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular" fue elaborar un plan para reducir las enfermedades cardiovasculares (ECV) asociadas con el sobrepeso y la obesidad. Los objetivos principales de este congreso fueron: la identificación de los datos demográficos mundiales y las comorbilidades de la obesidad, los factores de riesgo dependientes de la edad para la aparición de obesidad, las estrategias clínicas, conductuales y comunitarias y las políticas para la prevención y el tratamiento de la obesidad, así como la elaboración de redes para alentar nuevas líneas de investigación y colaboración para la prevención de la obesidad a nivel mundial. Este informe analiza las actividades realizadas por cuatro grupos de trabajo antes del congreso, durante las presentaciones y luego de finalizado el encuentro y constituye el resumen ejecutivo de las actas del congreso.

Grupo 1: Datos demográficos mundiales sobre obesidad

La prevalencia de obesidad se encuentra en aumento en virtualmente todas las poblaciones y grupos etarios del mundo entero. Si bien este incremento es más notorio en los EE.UU., no se limita a los países más desarrollados. El aumento en las tasas de obesidad refleja el incremento del peso en las poblaciones individuales en respuesta a cambios ambientales. El índice de masa corporal (IMC) generalmente se acepta como una medida útil que provee una indicación basta de la grasa corporal. Las clasificaciones de peso normal (IMC 18.5 a 24.9), sobrepeso (IMC 25 a 29) y obesidad (IMC > 30) son de algún modo arbitrarias, pero están basadas en análisis internacionales de la repercusión sobre la salud de diferentes IMC. El análisis de los datos de 50 091 estadounidenses nacidos entre 1887 y 1975 y examinados entre 1959 y 1994, con edades de 18 a 74 años, mostró un aumento significativo y sostenido para cada percentilo de IMC, lo cual sugiere que el incremento en el IMC se ha producido en el transcurso de muchas décadas y es mayor a percentilos más altos.

En todas las sociedades el riesgo de comorbilidades tiende a aumentar con un IMC de aproximadamente 30 y existen pruebas claras de que ciertos grupos étnicos específicos son particularmente vulnerables a la obesidad. Hay considerable variación en los tejidos graso y magro a IMC equivalentes entre los grupos raciales. Junto con otras interacciones genéticas y ambientales, esta variación puede explicar por qué la asociación entre comorbilidades y mayor IMC difiere entre diversos grupos étnicos. La educación y el nivel socioeconómico afectan la prevalencia de obesidad, pero los efectos pueden ser diametralmente opuestos en diferentes poblaciones de todo el mundo. La urbanización, el menor nivel de actividad física, el incremento en el consumo de

dietas ricas en grasas y la occidentalización del tipo de alimentación se consideraron como influencias ambientales significativas que contribuyen al rápido incremento de la obesidad mundial. El sobrepeso y la obesidad también se encuentran en aumento en los niños, con una prevalencia 2 a 3 veces mayor con respecto a dos décadas atrás. También hay preocupación por el incremento rápido en la prevalencia de obesidad en los jóvenes de 15 a 24 años.

En Latinoamérica, las tendencias crecientes de obesidad están presentes en las mujeres en edad reproductiva y en los niños menores de 5 años. La diabetes mellitus (DBT) tipo 2 constituye un fenómeno reciente en los niños, especialmente en los EE.UU, con variaciones similares a las observadas en los adultos en cuanto a la raza, grupo socioeconómico y urbanización. En diversas partes del mundo, la desnutrición y la obesidad coexisten en la misma comunidad, y la desnutrición infantil y la obesidad en los adultos se presentan juntas en una misma familia. A medida que aumentan el sobrepeso y la obesidad en los niños se incrementa la probabilidad de sobrepeso en las niñas y, por consiguiente, en la vida adulta y en el embarazo. Durante este último, aumenta marcadamente el riesgo de aparición de intolerancia a la glucosa y diabetes gestacional.

En consecuencia, los bebés tendrán mayor peso y estarán predispuestos a obesidad en la primera infancia y a DBT tipo 2 en la adolescencia. Los futuros estudios poblacionales deben centrarse en la necesidad de obtener información adecuada de todas las naciones, una mejor comprensión acerca de la repercusión de los factores ambientales sobre la prevalencia creciente de obesidad y más conocimiento sobre la prevalencia de obesidad infantil, y además identificar los grupos especialmente susceptibles a la obesidad.

Grupo 2: Factores de riesgo dependientes de la edad para obesidad y comorbilidades

Las perturbaciones que determinan una ganancia de peso excesiva, que lleva a la obesidad, pueden producirse en cualquier momento antes de la concepción y durante los períodos embrionario, fetal, de lactancia, infancia, adolescencia y adultez. Estas alteraciones pueden afectar el crecimiento somático y la maduración de los sistemas metabólicos y pueden incluir una amplia gama de determinantes –sociales, de estilo de vida, biológicos y genéticos–, los cuales a menudo actúan en forma combinada. El alto peso de nacimiento se asoció con mayor IMC e incremento en la prevalencia de obesidad en la vida adulta, aunque el efecto es relativamente pequeño. El bajo peso de nacimiento se relacionó con aumento de la grasa troncal y mayor índice cintura-cadera. Estos patrones generales se encontraron tanto en las naciones desarrolladas como en las subdesarrolladas.

La importancia de la vida intrauterina en la obesidad tardía puede estar en la determinación de la vulnerabilidad al incremento de la masa corporal en la infancia y adultez. Los factores en la primera infancia pueden llevar a obesidad mediante mecanismos como programación metabólica, establecimiento de conductas relacionadas con un estilo de vida y cambios patológicos tempranos. El amamantamiento puede proteger a los lactantes contra la aparición de exceso de peso durante la infancia tardía. La mayoría, pero no todos, los estudios epidemiológicos demostraron este efecto protector, el cual puede estar mediado por mecanismos conductuales y fisiológicos. Sin embargo, también es posible que existan factores de confusión culturales asociados con la decisión de amamantar y la obesidad tardía.

Datos recientes también sugieren que la rápida ganancia de peso durante la infancia se relacionó con obesidad posterior, lo cual probablemente refleja una combinación de crecimiento compensatorio determinado genéticamente y factores ambientales posnatales.

El rebote adiposo generalmente se produce entre los 4 y 8 años y comúnmente se mide como la edad en la cual el IMC alcanza su nadir. Diversos ensayos demostraron que la menor edad de aparición del rebote adiposo se asoció con obesidad. La utilidad clínica está limitada por diversos factores. El IMC no es una medida directa de adiposidad y otras medidas de tejido graso no mostraron las mismas asociaciones. Además, la aparición del rebote adiposo a edades menores es a menudo consecuencia del exceso de ganancia de peso en los primeros años de vida, probablemente el más importante factor etiológico por sí solo.

Más aun, el IMC a los 7 u 8 años es tan buen factor predictivo de obesidad como la edad del rebote adiposo y más fácil de medir.

La adolescencia es importante por el momento de aparición de obesidad y porque es el período durante el cual comienzan a aparecer las comorbilidades relacionadas con la obesidad. La obesidad durante la adolescencia se asocia directamente con la obesidad en la adultez. Este fenómeno tiene importantes consecuencias en cuanto a la prevención de la obesidad y a su tratamiento precoz una vez ésta que se produjo. Además, la obesidad en la adolescencia se relacionó con el síndrome

metabólico y los factores de riesgo cardiovascular (CV) como aumento de la presión arterial, dislipidemia y aumento de la prevalencia de DBT tipo 2.

Si bien es importante determinar quiénes tienen mayor riesgo de presentar obesidad en la vida adulta, la detección de los factores de riesgo de obesidad relacionados con las comorbilidades, como las características fenotípicas (raza, distribución de la grasa corporal, depósito de grasa en músculos y órganos), la conducta (actividad física), los factores genéticos y las interacciones entre las características genéticas y el ambiente, tiene una importancia mayor. La relación entre sobrepeso u obesidad y los factores de riesgo CV en ancianos es incierta. Algunos datos indican que el sobrepeso o la obesidad pueden predecir mejor tasa de supervivencia, particularmente en las mujeres afroamericanas.

Esto sugiere un posible efecto protector del sobrepeso o la obesidad desde el punto de vista metabólico o CV. No se ha aclarado si acarrean en las personas mayores los mismos riesgos para la salud que producen en los más jóvenes. La obesidad y sus efectos sobre el sistema CV pueden ser diferentes en los ancianos, pero esto no se analizó sistemáticamente.

Las investigaciones deben centrarse en la comprensión de los efectos de los diversos períodos críticos del crecimiento y el desarrollo en el sobrepeso, la obesidad y las comorbilidades y en cómo pueden diferir en todo el mundo; el momento oportuno para las intervenciones relacionadas con la modificación de la ganancia de peso adicional o el tratamiento de las comorbilidades y quizá la no intervención en personas mayores.

Grupo 3: Comorbilidades de la obesidad en todo el mundo

La obesidad predispone a gran número de comorbilidades y a incremento en las tasas de mortalidad. La mortalidad vinculada con el exceso de peso aumenta de acuerdo con el grado de obesidad y de sobrepeso. La enfermedad coronaria (EC) y el accidente cerebrovascular (ACV) constituyen las principales cargas globales de la obesidad y la ECV.

De acuerdo con estudios de población, la contribución del IMC a la pandemia de EC y ACV es al menos parcialmente independiente de los principales factores de riesgo: aumento de las concentraciones de colesterol, hipertensión arterial, inactividad física y hábito de fumar. Sin embargo, existen interrelaciones complejas entre la obesidad y todos estos factores de riesgo. Además, a medida que aumenta la prevalencia de obesidad en la edad pediátrica, se incrementa la frecuencia diagnóstica de complicaciones observadas típicamente en la vida adulta. En los adolescentes obesos coexisten los factores de riesgo para la aparición de EC y diversos estudios demostraron que el IMC y el pániculo abdominal se relacionaron con aterosclerosis temprana en niños y adultos jóvenes fallecidos en accidentes, homicidios o suicidios.

La DBT tipo 2 está fuertemente asociada con obesidad en todos los grupos étnicos. Las proyecciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) muestran una tasa alarmante de incremento en la prevalencia de DBT para la próxima década, debido en gran parte al aumento en la prevalencia de obesidad e inactividad física. Se reconocieron importantes diferencias regionales en la tasa de incremento de DBT, con las tasas más bajas en Norteamérica, Europa y Australia, y las mayores en Asia. El riesgo de DBT tipo 2 aumenta con el grado y duración de la obesidad y con la distribución central de la grasa corporal. El riesgo relativo de DBT en los hombres con un IMC de 35 kg/m² fue 40 veces más alto comparado con aquellos con un IMC de 23 kg/m².

Una relación similar se encontró en las mujeres. El riesgo más bajo de DBT tipo 2 se asoció con un IMC < 22 kg/m²; mientras que para un IMC > 35 kg/m², el riesgo relativo de DBT ajustado por edad aumentó a 61. El riesgo puede ser aun mayor con un estilo de vida sedentario o la menor actividad física. La ganancia de peso después de los 18 años en las mujeres y de los 20 años en los hombres también incrementó el riesgo de DBT tipo 2. La resistencia a la insulina con hiperinsulinemia es característica de la obesidad y la inactividad física, y se presenta antes del inicio de la hiperglucemia. Con la obesidad, los cambios más tempranos demostrables fueron las alteraciones en la antilipólisis mediada por insulina, el deterioro en la remoción de glucosa y el incremento en la producción de glucosa, lo que lleva a la hiperinsulinemia.

La hiperinsulinemia también se relacionó con incrementos en la síntesis de triglicéridos asociados con lipoproteínas de muy baja densidad, la síntesis del inhibidor 1 del activador del plasminógeno, la actividad del sistema nervioso simpático y la reabsorción de sodio.

Estos cambios contribuyen a la dislipidemia y a la hipertensión en los sujetos obesos. La resistencia a la insulina característica de la DBT tipo 2 probablemente sea consecuencia de la combinación de la obesidad con factores genéticos. El mecanismo no se ha dilucidado por completo.

La esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) es una de las anomalías más comunes observadas en personas obesas. Se estima que se produce fibrosis grave en hasta el 50% de las personas con

NAFLD y cirrosis en 7% a 16%. Tanto la dislipidemia como la resistencia a la insulina se asociaron con la presencia de NAFLD y hay datos limitados que sugieren correlación entre la gravedad del trastorno metabólico y la seriedad de la enfermedad hepática. La apnea obstructiva del sueño está sumamente relacionada con obesidad y se sugirió que contribuye a la gran morbimortalidad de los obesos. En general, los riesgos para la salud y la mortalidad aumentan a medida que se incrementa el grado de sobrepeso.

Muchos de estos riesgos para la salud como ECV, DBT, enfermedades hepática y de vesícula biliar y algunos tipos de cáncer se asociaron con obesidad central o abdominal. Las pruebas existentes indican que los patrones de actividad física, la edad, el sexo y la raza afectan la aparición de comorbilidades en personas obesas y el IMC en el cual se producen, lo que sugiere que parte del riesgo de ECV puede estar "programado" en el útero.

Las investigaciones futuras deben incluir estudios a largo plazo para determinar las razones por las cuales la relación entre sobrepeso-obesidad y ECV y otras complicaciones difiere entre diversas poblaciones y grupos étnicos, los factores predisponentes de las comorbilidades y si la disminución de peso puede modificar favorablemente la incidencia y prevalencia de ECV y otras comorbilidades.

Grupo 4: Prevención y tratamiento

El enfoque basado en la tríada epidemiológica constituye un modo plausible de encarar el problema de la obesidad. Este enfoque requiere la identificación de factores del huésped (biológicos, conductuales y fisiológicos), de los vectores (densidad calórica de los alimentos, tamaño de las porciones, implementos que ahorran trabajo) y ambientales (físicos, económicos, políticos y socioculturales) a fin de implementar estrategias coherentes. Las estrategias relacionadas con el huésped tienden a ser educativas o médicas, las soluciones vinculadas con el vector están basadas en la tecnología o ingeniería y las ambientales pueden ser físicas, económicas, políticas o socioculturales.

Históricamente, las estrategias de intervención nutricionales y de actividad física fueron dominadas por los enfoques basados en la educación o intervenciones individuales- conductuales. Los pacientes con sobrepeso u obesidad deben ser asesorados acerca de la importancia de llevar adelante un estilo de vida saludable que debe incluir una dieta sana y la práctica de actividad física regular. Algunos individuos pueden requerir tratamiento farmacológico o quirúrgico.

La prevención del sobrepeso y la obesidad implica extensos cambios en muchos aspectos de la sociedad. Es necesario reestructurar los ámbitos físicos, sociales y comunitarios en general a fin de promover estilos de vida saludables y reducir el riesgo asociado con el equilibrio energético positivo. Es importante concientizar a las familias sobre la elección de alimentos más sanos. Deben estructurarse programas de educación para la salud para promover la ingesta de alimentos saludables y la práctica de actividad física regular en las escuelas y en el ámbito laboral. Las comunidades deberían ser más proactivas en la promoción de estilos de vida saludables. Las políticas para la prevención de la obesidad deben incluir cambios en los espacios físicos y sociales, incentivos financieros y políticas de impuestos, asistencia sanitaria y programas escolares y laborales. Es importante mancomunar esfuerzos con la industria, que se incluya a los medios de comunicación, las compañías alimentarias y de artículos deportivos a fin de elaborar y evaluar las políticas relacionadas con la prevención de la obesidad.

En general, la prevención primaria y el tratamiento exitoso de la obesidad requieren el compromiso de amplios sectores de la sociedad. Es necesario que los estudios de investigación sean de larga duración y longitudinales; pero el costo puede ser elevado.

Mientras tanto, se requieren esfuerzos sostenidos para propiciar cambios ambientales y brindar apoyo a la comunidad para la adopción de conductas saludables en escuelas, sitios de trabajo, iglesias; el compromiso de la familia resulta crucial.

Autoevaluación de Lectura

¿Cómo fue el riesgo relativo de diabetes tipo 2 en los hombres con un índice de masa corporal (IMC) de 35 kg/m² comparado con el de aquellos con un IMC de 23 kg/m².

- A. 60 veces más alto.
- B. 40 veces más alto.
- C. 10 veces más alto.
- D. 20 veces más alto.

[Respuesta Correcta](#)

🟡 Efectos de la Diabetes Mellitus y la Cardiopatía Isquémica en la Progresión de la Disfunción Ventricular Izquierda Asintomática a la Insuficiencia Cardíaca Sintomática

La diabetes mellitus es factor de riesgo para la progresión de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática hacia la insuficiencia cardíaca sintomática; pero este riesgo parece limitarse a la miocardiopatía isquémica.

American Heart Journal 148(5):883-888, Nov 2004

Autores:

Das S, Drazner M, Yancy C y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Donald W. Reynolds Cardiovascular Clinical Research Center, Division of Cardiology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas; Division of Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, EE.UU.

Título original:

[Effects of Diabetes Mellitus and Ischemic Heart Disease on the Progression from Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Symptomatic Heart Failure: A Retrospective Analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Prevention Trial]

Título en castellano:

Introducción

En un estudio previo los investigadores mostraron que el efecto de la diabetes mellitus (DBT) sobre la mortalidad en los ensayos SOLVD estaba restringido al subgrupo de pacientes con cardiopatía isquémica (CI). Se informaron resultados similares en ensayos en los que fueron evaluados pacientes con insuficiencia cardíaca establecida. No obstante, no se estudió si la DBT y la CI interactúan de modo similar en la aparición de insuficiencia cardíaca. Por ello, los autores analizaron este aspecto en el grupo de pacientes del ensayo SOLVD que se corresponde con la categoría B de la estratificación moderna; es decir, aquellos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática (DVIA). En particular, se evaluaron tres hipótesis: si la CI está asociada con progresión más rápida desde la DVIA hacia la insuficiencia cardíaca sintomática (ICS); si la DBT se asocia con progresión más rápida de enfermedad, y si existe una interacción cualitativa entre la DBT y la CI con respecto a la progresión de la patología.

Métodos

Se efectuó un análisis retrospectivo de 2 821 pacientes con DVIA incluidos en el ensayo de

prevención SOLVD, el cual tuvo un diseño a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con enalapril como droga activa, y abarcó 4 228 pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo sin diagnóstico de insuficiencia cardíaca. Los autores restringieron su análisis a los pacientes de este ensayo que fueron clasificados de acuerdo con la *New York Heart Association* (NYH

A) como clase I al momento de la asignación del tratamiento. Se consideró CI al antecedente de infarto de miocardio o de cirugía de revascularización. Se empleó un análisis ajustado de supervivencia para examinar los efectos de la CI y la DBT en tres puntos finales preestablecidos del estudio: aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca, internación por insuficiencia cardíaca y fallecimiento o aparición de síntomas.

Resultados

El grupo de pacientes estudiados fue, en general, de raza blanca y sexo masculino.

Hubo una prevalencia elevada de CI; más de dos tercios de los participantes tenían antecedentes de infarto de miocardio. La fracción de eyección media al inicio fue baja.

Menos de un cuarto recibían betabloqueantes. Se determinó una interacción estadísticamente significativa entre la causa de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y DBT sobre el riesgo de desarrollo o aparición de síntomas de ICS ($p = 0.020$). Los pacientes con miocardiopatía isquémica y diabetes presentaron aumento del riesgo de progresión hacia la ICS (índice de riesgo: 1.56; $p < 0.001$), internación por insuficiencia cardíaca (índice de riesgo: 2.16, $p < 0.001$) y muerte o aparición de síntomas (índice de riesgo: 1.50, $p < 0.001$), en comparación con los participantes con cardiopatía isquémica pero sin DBT. Por el contrario, la diabetes no se asoció con incremento del riesgo de alcanzar estos criterios primarios de valoración en los casos de miocardiopatía de causa no isquémica.

Discusión y conclusiones

Estos hallazgos, señalan los autores, demuestran una interacción de tipo cualitativa entre la DBT y la causa de DVIA en el riesgo para la progresión hacia la ICS. Aunque la base fisiopatológica de esta interacción aún no ha sido establecida, se informó la presencia de alteraciones en la función y estructura cardíacas atribuibles a la DBT. En pacientes con cardiopatía isquémica, la DBT produjo un impacto adverso sobre la progresión de DVIA a ICS. Sin embargo, en los casos de miocardiopatía no isquémica, la DBT no presentó efecto estadísticamente significativo sobre la progresión de la enfermedad. Dado que la insulina es un vasodilatador coronario que cumple un importante papel en el proceso de generación y transmisión de señales dentro de las células cardíacas, es posible que efectos vasculares directos o el deterioro en la transmisión de estas señales puedan potenciar la disfunción del ventrículo izquierdo. La fisiopatología de la interacción entre la DBT y el origen de la DVIA justifica investigaciones adicionales.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con la interacción entre la diabetes mellitus y la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI)?

- A. La diabetes mellitus aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca sintomática en los pacientes con DSVI secundaria a miocardiopatía no isquémica.**
- B. La diabetes mellitus disminuye el riesgo de internación por insuficiencia cardíaca en los pacientes con DSVI secundaria a miocardiopatía isquémica.**
- C. La diabetes mellitus tiene un impacto negativo sobre la progresión de la DSVI a la insuficiencia cardíaca sintomática.**
- D. La diabetes no incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca sintomática en pacientes portadores de miocardiopatía isquémica y no isquémica.**

Respuesta Correcta

La Presión Arterial y el Riesgo de Eventos Cardiovasculares Secundarios en las Mujeres. *Women's Antioxidant Cardiovascular Study (WACS)*

Este estudio prospectivo evalúa la asociación entre los parámetros de presión arterial y el riesgo de episodios cardiovasculares en mujeres con enfermedad cardiovascular.

Circulation 109(13):1623-1629, Abr 2004

Autores:

Mason P, Manson J, Sesso H y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Preventive Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

Título original:

[Blood Pressure and Risk of Secondary Cardiovascular Events in Women. Women's Antioxidant Cardiovascular Study (WACS)]

Título en castellano:

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV). En la prevención primaria, la relación entre la presión arterial (PA) y el riesgo cardiovascular parece ser positiva, escalonada y continua. En la prevención secundaria, la relación entre la PA y la ECV no es tan clara y, si bien existen argumentos para establecer una relación lineal, éstos se asientan sobre datos provenientes de ensayos clínicos de prevención primaria. Estudios anteriores sugieren que la consideración conjunta de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), como también la consideración de una relación lineal con el riesgo de ECV, podrían mejorar la predicción. No obstante la incertidumbre aparente, en la práctica clínica prevalece la visión tradicional que establece una relación lineal entre la PA y riesgo de ECV. Si este enunciado es correcto, todavía no ha sido probado respecto de la prevención secundaria. El objetivo de este trabajo prospectivo fue analizar la relación entre la PA y los acontecimientos cardiovasculares secundarios en una población de mujeres adultas con ECV.

Métodos

El *Women's Antioxidant Cardiovascular Study (WACS)*

es un ensayo de prevención secundaria actualmente en curso, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, que estudia los beneficios y riesgos de distintos suplementos vitamínicos en mujeres profesionales de la salud de 40 años o mayores, con ECV o tres o más factores de riesgo coronario. La ECV fue definida por la historia (referida por las pacientes mediante un cuestionario al inicio) sobre infarto de miocardio (IM), angina de pecho, revascularización cardiovascular, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral transitoria, endarterectomía de la carótida o cirugía arterial periférica. Entre los criterios de exclusión primarios figuraron: historia de cáncer, enfermedad hepática en actividad o cirrosis, insuficiencia renal crónica, tratamiento actual con warfarina u otros anticoagulantes, o la negativa a recibir la medicación del estudio o a interrumpir el uso de los suplementos vitamínicos fuera de la investigación. Fueron seleccionadas aleatoriamente en el WACS 8 171 mujeres entre abril de 1995 y octubre de 1996. Los autores de este análisis excluyeron a aquellas con tres o más factores de riesgo coronario pero sin ECV conocida y a las que no aportaron información sobre la PA al inicio; de modo que la población de estudio fue de 5 218 mujeres.

Las mediciones de PA (referidas por las pacientes) se obtuvieron mediante cuestionarios realizados antes de la aleatorización. Las participantes ubicaron los valores de PAS en una de 9 categorías y de PAD en una de 7. Los valores continuos de PA les fueron asignados a partir del valor medio de

la categoría de PA escogida (por ejemplo: en el caso de que la PAS fuera igual a 180 mm Hg o mayor se les asignó un valor igual a 190 mm Hg); se procedió de la misma manera respecto de la PAD. Se calcularon los valores de presión arterial media ($PAM = 2/3 PAD + 1/3 PAS$) y la presión de pulso ($PP = PAS - PAD$) sobre la base de los valores de PA obtenidos previamente. La ECV prevalente se definió mediante los cuestionarios de WACS realizados antes de la aleatorización y se establecieron categorías jerárquicas.

Se consideró resultado primario la combinación de criterios de valoración entre el IM no fatal, el ACV no letal, los procedimientos de revascularización coronaria o la mortalidad asociada con la ECV. Las participantes recibieron los cuestionarios cada 6 meses durante el primer año posterior a la aleatorización y luego anualmente. Un comité se encargó de revisar los eventos registrados en los cuestionarios; sólo se incluyeron en el análisis aquellos que fueron confirmados. Se calcularon los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza del 95% de los primeros eventos de ECV tras la aleatorización de acuerdo con las categorías de PAS y PAD. Los modelos iniciales se ajustaron por edad y el tratamiento asignado por la aleatorización, y los modelos multivariados incluyeron las siguientes variables: el índice de masa corporal (IMC), consumo de tabaco en el pasado o en el presente, consumo de alcohol, frecuencia de ejercicios, historia de hipercolesterolemia o diabetes, uso de antihipertensivos en el presente, infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular (ACV) o procedimientos de revascularización previos.

Resultados

El promedio de edad de las participantes fue de 62.1 ± 8.7 años; los promedios de la PAS de 133.9 ± 17.3 mm Hg y de PAD de 80.4 ± 10.4 mm Hg. Antes de la aleatorización, 1 327 mujeres experimentaron IM, 611 presentaron ACV, 738 fueron sometidas a un procedimiento de revascularización y 2 542 refirieron angina u otra enfermedad vascular sintomática. Con una mediana de 6.5 años de seguimiento, se pudieron confirmar 871 episodios de ECV en 661 mujeres. En el modelo ajustado por edad se detectó una relación continua, positiva y escalonada entre la PAS y el riesgo de ECV (p para la tendencia lineal < 0.0001). Por debajo de la categoría de referencia (con un valor de 120 a 129 mm Hg) se observó un descenso modesto y no significativo, del riesgo. Todas las mujeres con valores de PAS de 130 mm Hg o mayores presentaron incremento significativo del riesgo de eventos de ECV. El aumento del riesgo fue más notable entre las mujeres que informaron valores de PAS iguales a 160 mm Hg o mayores. La inclusión de covariables no alteró la relación global entre la PAS y el riesgo de ECV, y el riesgo de ECV se elevó en un 9% con aumentos de la PAS de 10 mm Hg. No se detectó una relación no lineal o curvilínea entre la PAS y el riesgo de ECV.

La PAD fue un factor de predicción más débil del riesgo de ECV. En el análisis ajustado por edad se observó una relación lineal significativa entre la PAD y el riesgo de ECV.

Cuando se controlaron las distintas variables de confusión esta tendencia dejó de ser significativa. La asociación entre la PAS y el riesgo de ECV no se alteró en forma apreciable en los modelos que consideraron la PAS y la PAD en forma simultánea. Cuando se utilizaron los *odds ratio* para establecer comparaciones, el agregado de la PAD no mejoró el modelo que contenía a la PAS. En el caso de la PAD, la inclusión de la PAS atenuó el efecto poco importante y mejoró el modelo global. Con respecto a la PAM y la PP, se detectó una relación lineal positiva y significativa entre estas variables y el riesgo de episodios futuros de ECV. Sin embargo, sobre la base de las pruebas de razón de probabilidad, ninguna de estas variables fue un factor de predicción potente de riesgo de ECV como la PAS.

Discusión

Se considera que la PA es un factor de riesgo importante y modificable en la prevención primaria y secundaria de la ECV; lo cual se refleja en los enunciados actuales de la práctica clínica. Hasta el presente, el modo en que se relaciona la PA con el riesgo de ECV no es claro y podría depender de otras variables. Los datos prospectivos de este análisis demuestran que la PAS es un fuerte factor independiente de predicción de eventos de ECV en mujeres adultas y ancianas. Se detectó una relación positiva, escalonada y continua entre la PAS y el riesgo de ECV, tanto en los modelos ajustados por edad como en los multivariados. No se demostró una relación no lineal entre la PAS y el riesgo de ECV ni tampoco que la consideración conjunta de la PAS y la PAD mejorara la evaluación de este riesgo. Cada vez son más importantes los indicios de que la PAS es un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad para ECV tanto en la prevención primaria como secundaria. Estudios prospectivos y de observación previos evaluaron el riesgo relacionado con todos los valores de PA en poblaciones heterogéneas; pero se centraron principalmente en la

relación entre la PA y la mortalidad por ECV. Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que la elevación de la PAS aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad por ECV en las mujeres con esta enfermedad. Que la PAS es un factor de predicción potente del riesgo de ECV coincide con informes previos y podría reflejar el aumento de la rigidez arterial con el avance de la edad.

El hallazgo de que el riesgo de ECV se incrementa con elevaciones pequeñas de la PAS concuerda con las recomendaciones del *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure*, las cuales aconsejan iniciar la terapia con antihipertensivos en pacientes con diabetes o enfermedad renal crónica con PAS de 130 mm Hg o mayor o PAD de 80 mm Hg o mayor. Aunque se trata de un estudio de observación, para las mujeres con antecedente de ECV los datos sugieren que incluso incrementos bajos de la PAS se asocian con mayor riesgo de episodios de ECV en el futuro.

Esta investigación es una de las primeras en las cuales se efectuó una evaluación prospectiva de la relación entre la PA y el riesgo de episodios secundarios de ECV en mujeres. El diseño prospectivo y el tamaño de la muestra permitieron la evaluación exhaustiva de estas asociaciones, aunque la investigación presentó distintas limitaciones.

En primer lugar, los valores de PA se investigaron mediante un cuestionario, lo que puede ser causa de la clasificación errónea de los sujetos. En segundo término, al inicio no se pudo identificar la forma de administración y las dosis de la medicación cardiovascular. Por último, la población estudiada incluyó mujeres profesionales de la salud en su mayoría de raza blanca, por lo que es difícil aplicar estos hallazgos a mujeres con otras características.

Esta investigación demuestra que la PAS constituye un fuerte factor de predicción del riesgo de episodios de ECV secundarios en las mujeres. Estos datos sugieren, sin tomar en cuenta el tratamiento antihipertensivo, que el riesgo de ECV se incrementa significativamente con valores altos de PAS. Si bien son necesarias otras investigaciones para explorar los beneficios potenciales del descenso de los valores de PA por debajo de los normales, los presentes hallazgos suponen que en las mujeres con ECV y elevaciones pequeñas de la PAS el riesgo de eventos cardiovasculares futuros es mayor y podrían beneficiarse con el descenso de estos valores de PA.

Autoevaluación de Lectura

Cuál es el factor de predicción más importante de acontecimientos cardiovasculares futuros en las mujeres con ECV?

- A. La PAS.**
- B. La MAP.**
- C. La PP.**
- D. LA PAD.**

[Respuesta Correcta](#)

Uso Clínico y Mecanismos de Acción Moleculares del Extracto de Hojas de *Ginkgo biloba* en Enfermedades Cardiovasculares

Ginkgo biloba tiene un papel potencial para tratar las enfermedades cardiovasculares, ya que posee propiedades antioxidantes, vasodilatadoras y sobre la activación plaquetaria, entre otras.

Cardiovascular Drug Reviews 22(4):309-319, 2004

Autores:

Zhou W, Chai H, Lin P y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Molecular Surgeon Research Center, Division of Vascular Surgery and Endovascular Therapy, Michael E. DeBakey Department of Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, EE.UU.

Título original:

[Clinical Use and Molecular Mechanisms of Action of Extract of *Ginkgo biloba* Leaves in Cardiovascular Diseases]

Título en castellano:

Introducción

Ginkgo biloba es una de las especies de árboles más antiguas. El extracto de sus hojas es una de las drogas fitoterápicas más utilizadas. Contiene dos grupos de sustancias activas: glucósidos flavonoides, entre ellos quercetina y rutina, y lactonas terpénicas incluidos los ginkgólidos A, B, C y bilobálicos. La preparación estandarizada de extracto de *Ginkgo biloba* (EGB), EGb761, contiene 24% de los primeros y 6% de los últimos. El EGB se ha utilizado como tónico cerebral para incrementar la memoria, para reducir la fatiga mental y para mejorar la concentración. Además se emplea para tratar el vértigo y el tinnitus, para mejorar la agudeza visual y en varios trastornos neurológicos y psicológicos.

El EGB también tiene efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular y se ha propuesto su uso para prevenir la aterosclerosis. En Alemania está aprobado para tratar la demencia.

Efectos antioxidantes

La actividad antioxidante del EGB contribuye a la protección de diversos sistemas (visual, cardiovascular, pulmonar y nervioso). El EGB promueve la supervivencia neuronal, reduce el desarrollo de edema retiniano por reperfusión y previene la infiltración por neutrófilos cuando se administra previo a la reperfusión. Además, se observó que el EGB disminuye la fibrilación ventricular en ratas durante la isquemia y reperfusión. Entre los mecanismos moleculares de su acción antioxidante, pueden citarse: la atenuación de la activación del factor nuclear kB (FNkB) inducida por H₂O₂, reducción de los niveles de H₂O₂, supresión de la proteína Hsp 16-2, atenuación del daño sobre miocitos inducido por lisofosfatidilcolina e incremento de la expresión del gen de hemooxigenasa-1.

Efecto sobre la función vasomotora

El EGB puede reducir el vasoespasmo e inducir la relajación dependiente del endotelio. Incrementa la relajación que sigue a la fase rápida de contracción e inhibe la fase lenta de contracción. El efecto vasorrelajante del EGB no es directo, es mediado en parte por factores secretados por el endotelio, como óxido nítrico (ON).

Efecto sobre la adherencia celular

Luego de la lesión, las células endoteliales pueden liberar distintos factores que inducen trombosis arterial o venosa. El EGB reduce las propiedades trombogénicas del endotelio dañado, en parte mediante la inhibición de la activación del endotelio y de la adherencia. Chen y col. hallaron que el tratamiento de células endoteliales con EGB parece suprimir la adhesión celular de monocitos

humanos y demostraron que el EGB reduce la adhesividad endotelial estimulada por citoquinas mediante la reducción de la formación intracelular de especies reactivas de oxígeno, de la activación de FNKB y de la expresión de moléculas de adhesión. También se observó que el extracto de *Ginkgo fort* inhibe diferentes etapas de la activación de células endoteliales inducidas por hipoxia.

Efectos sobre la activación plaquetaria

La activación plaquetaria y la agregación contribuyen a la formación de la placa aterosclerótica y a la trombosis. Varios estudios demuestran los efectos protectores del EGB contra la agregación plaquetaria. Este inhibe la agregación plaquetaria en forma competitiva y dependiente de la concentración. La inhibición competitiva de la agregación plaquetaria inducida por el factor activador de plaquetas (PAF) se halla mediada por un receptor.

Efectos sobre la activación de las células musculares lisas

La estenosis posangioplastia se desarrolla en respuesta a la activación de citoquinas y a la proliferación de células musculares lisas. Lin y col. investigaron la respuesta de arterias lesionadas de conejos alimentados con colesterol y encontraron que el EGB inhibía la mitogénesis de células musculares lisas inducida por el suero en forma dependiente de la dosis. También demostraron que el EGB reduce la expresión de ARNm de IL-1 alfa y de proteínas, así como el porcentaje de células proliferativas. Su estudio sugiere que el EGB puede tener potencial terapéutico para la prevención de la reestenosis luego de la angioplastia.

Efectos sobre las vías de señalización

Se ha sugerido que los efectos de *Ginkgo biloba* en el sistema cardiovascular involucran, en parte, canales iónicos. Pierre y col. estudiaron los efectos del EGB sobre la Na⁺-K⁺-ATPasa en cerebro de ratones y encontraron que la isquemia reducía la actividad de la enzima, efecto evitado por la administración de EGB días antes del evento isquémico. Otro estudio sugirió que el incremento de la resistencia de la membrana del eritrocito a la hemólisis inducida por el EGB involucra la modificación de la función de canales iónicos y de la transducción de la señal asociada a la membrana.

Además, el EGB parece incrementar el nivel de Ca⁺⁺ en células endoteliales, lo que podría explicar la vasodilatación inducida por aquél.

Como parte de la familia de esteroides, los componentes del EGB pueden afectar la transducción de la señal y producir reacciones celulares al interactuar en forma directa con proteínas de membrana específicas, además de iniciar efectos genómicos al atravesar la membrana plasmática.

Uso clínico en enfermedad arterial periférica

Varios estudios clínicos demostraron ciertos beneficios terapéuticos del EGB para el tratamiento de enfermedades vasculares periféricas, como la claudicación intermitente. Los pacientes tratados con EGB mejoraron la distancia caminada, a pesar de observarse pocos cambios con Doppler. Mediante la medición transcutánea de la presión parcial de oxígeno se pudo confirmar que el EGB redujo áreas isquémicas. Un metaanálisis de 8 estudios mostró que el EGB parece ser superior al placebo para tratar la claudicación intermitente.

Uso clínico en enfermedad de pequeños vasos

La vasculopatía isquémica que involucra vasos de pequeño calibre puede afectar múltiples órganos y sistemas. Estudios clínicos demostraron la eficacia clínica de *Ginkgo biloba* en el síndrome de Raynaud, la retinopatía y la nefropatía asociados con la insuficiencia de varios lechos vasculares. En pacientes con el síndrome de Raynaud, el EGB reduce la frecuencia de los episodios; incrementa el flujo vascular a la retina y disminuye el deterioro retiniano, lo que determina un incremento en la agudeza visual.

Además, el daño del campo visual por la ausencia crónica de flujo sanguíneo puede revertirse con EGB.

La nefropatía también puede ser el resultado de la disfunción vascular. La permeabilidad capilar aumenta en pacientes con enfermedad glomerular y puede reducirse con altas dosis de esteroides o con EGB. El EGB también podría ser útil para pacientes con edema por síndrome nefrótico debido a enfermedad glomerular primaria.

Uso clínico en insuficiencia venosa

El EGB parece afectar el endotelio de forma beneficiosa en la insuficiencia venosa crónica (IVC). Mediante la prevención del primer paso de la cascada de activación endotelial, el EGB bloquea la adherencia de neutrófilos y su activación. Los flavonoides, un componente importante del EGB, incrementan el tono venoso y la resistencia capilar, reduciendo de este modo la permeabilidad capilar.

Uso clínico en la prevención de la trombosis

El incremento de la función plaquetaria, en especial en respuesta al colágeno, es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular y las complicaciones trombóticas. El EGB disminuye la viscosidad de la sangre y reduce la agregación plaquetaria, así como los niveles plasmáticos de tromboxano B2 y prostaciclina.

Reacciones adversas

El EGB, como otros suplementos fitoterápicos, no está regulado por la *Federal Drug and Food Administration* (FDA). Las interacciones adversas del EGB y otras drogas convencionales han sido demostradas en informes de casos aislados. Ang-Lee y col. identificaron un incremento del riesgo potencial de sangrado en consumidores de EGB y sugirieron su suspensión 36 horas previo a una cirugía. Sierpina y col. observaron que las complicaciones clínicas más importantes con el EGB eran la inhibición de la activación plaquetaria y el riesgo potencial de sangrado cuando se tomaba en forma concomitante con warfarina, aspirina y otros agentes antiplaquetarios. Además, la hoja de EGB no procesada contiene ácidos ginkgólicos que son tóxicos. Pueden también presentarse efectos colaterales leves a moderados como náuseas, vómitos, diarrea, mareos, palpitaciones, inquietud, debilidad o reacciones cutáneas. Ciertos informes relacionaron el EGB con potenciales trastornos convulsivos. Produce cambios en el electroencefalograma similares a los observados con tacrina, droga que predispone a convulsiones. Además, a pesar de que se lo ha sometido a estudios clínicos, no existen ensayos farmacocinéticos sobre el EGB o sus constituyentes. También deberían realizarse estudios toxicológicos, incluyendo la determinación de su dosis letal estandarizada en animales.

Conclusiones

Como los suplementos de EGB se están haciendo cada vez más populares, los profesionales de la salud deberían estar más al tanto de sus beneficios así como de sus posibles interacciones adversas.

Debido a que la mayoría de las interacciones adversas se basan en informes de casos individuales, se requieren más investigaciones para determinar su significado clínico. Más aun, los beneficios del EGB y sus mecanismos subyacentes no han sido completamente dilucidados, por lo que son necesarias futuras investigaciones rigurosas para poder entender mejor y utilizar este producto natural y evitar reacciones adversas.

Autoevaluación de Lectura

El extracto de *Ginkgo biloba* (RGB) podría ser útil para las enfermedades cardiovasculares por:

- A. Sus propiedades antioxidantes.**
- B. Reducir la agregación plaquetaria.**
- C. Inducir vasodilatación.**
- D. Todas son correctas.**

Respuesta Correcta