

Artículos distinguidos

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

3 - Factores de Riesgo para la Progresión de la Enfermedad Arterial Periférica en Vasos Grandes y Pequeños

Criqui M, Denenberg J, Aboyans V y colaboradores

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

[Risk Factors for Progression of Peripheral Arterial Disease in Large and Small Vessels]

Circulation 113(22):2623-2629, Jun 2006

La progresión de la enfermedad arterial periférica de vasos grandes se asocia con el tabaquismo y con la relación colesterol total/colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, mientras que la enfermedad periférica de los pequeños vasos se presenta principalmente en la diabetes.

Los hallazgos en el campo de la biología molecular y celular han modificado el concepto de enfermedad aterosclerótica. Parecen existir diferentes caminos para su inicio y progresión, que difieren de aquellos que desencadenan la enfermedad cardiovascular. Los factores de riesgo que contribuyen a la aterosclerosis en diferentes órganos y segmentos vasculares (vasos proximales o distales) no son idénticos. Los marcadores de inflamación de fase aguda, como la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) y el amiloide sérico A (ASA), y otras sustancias como la lipoproteína(a) –Lp(a)– y la homocisteína (HC) parecen asociarse con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica; no obstante, aún debe investigarse si estos factores contribuyen con la iniciación o progresión del proceso aterosclerótico. Por otro lado, la obtención de resultados contradictorios ha abierto el debate sobre el papel de la inflamación en la fisiopatología de la enfermedad de pequeños vasos en diferentes territorios arteriales.

Los autores realizaron un estudio longitudinal en el que evaluaron el papel de los factores de riesgo tradicionales y nuevos sobre la progresión de la enfermedad arterial periférica (EAP), centrándose en las diferencias potenciales entre los predictores de progresión de esta enfermedad en vasos grandes (EAP-VG) y vasos pequeños (EAP-VP). La hipótesis planteada por los investigadores fue que los factores que contribuyen a la progresión de la EAP difieren en ambos vasos.

Métodos

Entre 1990 y 1994 fueron convocados, para un nuevo estudio vascular, los pacientes sometidos a una evaluación arterial de los miembros inferiores en el *San Diego VA Center* o en los laboratorios vasculares de la Universidad de California durante los 10 años previos. En total, los autores evaluaron la progresión de la EAP en 403 sujetos. En caso de datos disponibles sobre ambas piernas, se seleccionaron aquellos correspondientes al miembro inferior con mayor reducción del índice tobillo-brazo (ITB) o del índice dedo-brazo (IDB), o con el menor incremento de ambos índices. Estos datos se obtuvieron luego de la medición de la presión arterial en los tobillos, *hallux* y brazos mediante esfigmomanómetro. Las señales fueron detectadas por fotopletimografía en el primer y tercer dedo del pie. Los parámetros sanguíneos evaluados comprendieron colesterol total y triglicéridos, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), PCR-as, ASA, Lp(a) y HC total. Para estimar la progresión de la EAP-VG, los autores emplearon la disminución

del ITB, mientras que la progresión significativa fue definida como el 10% más elevado de la reducción del ITB. Por su parte, para estimar la progresión de la EAP-VP evaluaron la reducción del IDB y su análisis se realizó en un subgrupo de 290 pacientes con una modificación del ITB dentro del intervalo -0.15 a 0.15. El 10% mayor de la reducción del IDB se consideró progresión significativa de la EAP-VP. El decilo más elevado de disminución fue considerado progresión mayor, con reducción de -0.3 del ITB para progresión de la EAP-VG y de -0.27 del IDB para EAP-VP.

Resultados

La población incluyó 351 hombres y 52 mujeres. La prevalencia de ITB < 0.9 de base fue de 44.9%. El período promedio de seguimiento fue de 4.6 años.

Progresión de la EAP-VG

Durante el seguimiento se observó una reducción significativa del ITB. Del total de pacientes con datos disponibles sobre ambas piernas, 42% presentaron reducción bilateral del ITB, 33%, incremento bilateral y 25% evolución divergente. Fueron comparados 43 pacientes con una disminución del ITB > -0.3 con los 360 sujetos restantes. La modificación promedio del ITB en la pierna con la mayor progresión fue -0.43 ± 0.13 en el primer grupo en comparación con 0.04 ± 0.1 en el grupo de referencia ($p < 0.0001$). Los predictores significativos independientes de progresión de EAP-VG fueron el tabaquismo actual y la relación colesterol total/HDLc –entre los factores de riesgo tradicionales–, y la Lp(a) y la PCR-as, entre los nuevos factores de riesgo.

Progresión de la EAP-VP

Durante el seguimiento se observó una reducción significativa del IDB. Los autores compararon 29 pacientes con disminución de este índice > -0.27 con los 261 sujetos restantes. Como resultado, en el primer grupo verificaron la modificación media del IDB en la pierna con la mayor disminución del índice, que fue de -0.41 ± 0.12 en comparación 0.02 ± 0.15 en el grupo de referencia ($p < 0.0001$). El ITB inicial de la pierna correspondiente no resultó significativamente diferente entre aquellos con progresión de la EAP-VP o sin ella. La modificación del ITB entre ambos grupos no difirió sustancialmente. El único predictor de progresión de la EAP-VP fue la diabetes.

Discusión

El presente estudio longitudinal confirmó la hipótesis planteada por los investigadores: los factores de riesgo para la progresión de la EAP en vasos grandes y pequeños son diferentes. Si bien los resultados respecto de las modificaciones del ITB y del IDB coincidieron con los de un estudio transversal previo en otra cohorte –ya que se observaron factores de riesgo diferentes para EAP-VG y EAP-VP–, en éste se demostró el papel exclusivo de la diabetes en la progresión de la EAP-VP durante un seguimiento de aproximadamente 5 años.

Un criterio riguroso de progresión de la EAP-VG es la reducción del ITB < -0.3, que excede en forma sustancial la variabilidad de medición del ITB. Esto puede reflejar enfermedad no sólo en las arterias de la pantorrilla sino también en arterias proximales más grandes; por ello, el ITB es considerado un marcador de enfermedad de VG. En forma similar, el criterio de progresión de EAP-VP de disminución del IDB > -0.27 (sin una modificación significativa del ITB) supera en gran medida su intervalo de variabilidad de medición. Una disminución del IDB sin una modificación significativa del ITB se relaciona con progresión de la enfermedad en las arterias de los pies con diámetro < 3 mm.

La reducción promedio de -0.06 del ITB durante 5 años (-0.012/año) es mucho más elevada que la disminución de -0.025

en 5 años observada en la población general, y es similar a la reducción de $-0.014/\text{año}$ verificada en una cohorte de pacientes con claudicación intermitente. El presente estudio mostró una reducción del ITB > -0.15 en 28% de los pacientes, similar al 30% observado luego de 5 años en una cohorte contemporánea de sujetos sometidos a cirugía vascular. No obstante, el análisis realizado por los autores es el único en excluir piernas con elevado nivel de aumento del ITB (0.15), dado que este trastorno difiere del proceso aterosclerótico y podría obstaculizar la medición precisa de la progresión de la EAP.

Entre los factores de riesgo tradicionales, el predictor más fuerte de progresión de la EAP-VG fue el tabaquismo actual. Estos datos –basados en mediciones objetivas– coinciden con los resultados de la mayoría de los estudios sobre progresión clínica de la EAP. El tratamiento de primera línea para pacientes con EAP fumadores consiste en dejar el hábito; asimismo, en el Estudio de Salud Cardiovascular, el tabaquismo resultó el predictor más fuerte de disminución del ITB. La diabetes, considerada otro factor importante de riesgo para EAP, afecta principalmente los vasos pequeños. Respecto de la relación entre diabetes y EAP en pacientes quirúrgicos, recientemente se ha descrito el compromiso predominante de arterias distales con menores posibilidades de revascularización y mayores tasas de amputación. La diabetes afecta las arterias de los miembros de dos maneras: en primer lugar, por la enfermedad aterosclerótica oclusiva y, segundo, mediante el aumento de la rigidez de la pared arterial relacionado con calcinosis de la capa media. A pesar de no haber incluido miembros inferiores con ITB elevado y mayor incremento de este índice, los autores no pueden excluir que, en algunas piernas, la progresión paralela de la rigidez arterial no encubra la progresión de enfermedad oclusiva, con un consiguiente ITB “seudonormal” con reducción del IDB. El ITB constituye un marcador imperfecto de la perfusión de los miembros inferiores en pacientes con diabetes, por lo que siempre debe asociarse la medición del IDB.

Respecto de los marcadores nuevos, la PCR-as y el ASA se relacionan con progresión de la aterosclerosis en las arterias carótidas. Los resultados del presente estudio sugieren un papel predictivo del primer marcador en la progresión de la EAP-VG. La aparición de EAP sintomática presenta correlación con el nivel de PCR-as. En pacientes con EAP grave, este marcador es un fuerte predictor de episodios cardiovasculares fatales y no fatales. Este estudio no mostró asociación entre HC y progresión de la EAP. Los resultados de los estudios *in vitro* sugieren que el efecto deletéreo principal de este marcador podría relacionarse con eventos trombóticos agudos más que con la progresión de la aterosclerosis. Ya se había demostrado que la Lp(a) se asocia en forma independiente con la EAP prevalente y, de manera inversa, con el ITB. El presente estudio es el primero en cuantificar en forma objetiva el papel de la Lp(a) en la progresión de la EAP.

Conclusión

En esta cohorte de pacientes vasculares, los autores confirmaron el papel del tabaquismo activo y de la relación colesterol total/HDLc en la progresión de la EAP-VG y aportaron datos respecto de la importancia de la Lp(a) y la PCR-as como nuevos marcadores de progresión de la EAP-VG. La progresión de la EAP-VP presentó correlación sólo con la diabetes; esto sugiere, concluyen los expertos, una fisiopatología diferente para la progresión de la EAP en vasos grandes y pequeños.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07301000.htm

4 - Asociación entre Peroxidación de Lípidos e Inflamación en Apnea Obstructiva del Sueño

Minoguchi K, Yokoe T, Tanaka A y colaboradores

Showa University, Tokio, Japón

[Association between Lipid Peroxidation and Inflammation in Obstructive Sleep Apnoea]

European Respiratory Journal 28(2):378-385, Ago 2006

La gravedad de la apnea obstructiva del sueño y la obesidad contribuyen independientemente en la elevación de la excreción urinaria de 8-isoprostano y en el aumento de los niveles séricos de proteína C-reactiva. Por ello, la apnea obstructiva del sueño podría elevar el riesgo de morbilidad cardiovascular en pacientes obesos.

La apnea obstructiva del sueño (AOS) se asocia con mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular y la aterosclerosis parece ser un factor de contribución importante en esta relación, dado que las muertes en pacientes con AOS sin tratar obedecen esencialmente a infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular.

En los últimos años surgió abundante información que avala la participación de la inflamación en la aterosclerosis y numerosos estudios epidemiológicos mostraron que los niveles altos de proteína C-reactiva (PCR) representan un factor de riesgo de aterosclerosis y enfermedad coronaria. Asimismo, se observó que otros indicadores de inflamación, como la interleuquina 6 y el factor de necrosis tumoral-alfa, también aumentan en pacientes con AOS. Diversas moléculas de adhesión, el factor de crecimiento endotelial vascular, la metaloproteína 9 de la matriz y el espesor de la íntima y media de carótida también se incrementan en esta población, hallazgos que sugieren que la AOS podría elevar el riesgo de aterosclerosis y de enfermedad cardiovascular.

La AOS se caracteriza por períodos repetitivos de cierre de la vía respiratoria alta con momentos cíclicos de hipoxia y reoxigenación, trastornos que ocasionan aumento de la formación de especies reactivas de oxígeno por parte de los neutrófilos y de los monocitos. El tratamiento con presión nasal continua positiva (PNCP) reduce considerablemente el estrés oxidativo. En la aterosclerosis y en las enfermedades vasculares también participa este tipo de daño, de manera tal que podría contribuir en el riesgo cardiovascular que se observa en pacientes con AOS.

Los lípidos representan el primer blanco de ataque de los radicales libres de oxígeno. El 8-isoprostano, 8-iso-prostaglandina F2-alfa, es uno de los marcadores lipídicos de estrés oxidativo. Además, por su estabilidad química, la excreción urinaria de 8-isoprostano se considera un indicador confiable de estrés oxidativo (oxidación de lípidos) *in vivo*. El objetivo del presente estudio consistió en analizar la relación entre la AOS y la inflamación. Para ello, los autores evaluaron la excreción urinaria nocturna de 8-isoprostano, la relación entre este parámetro y los niveles de PCR, los factores predictivos de la excreción de 8-isoprostano y el efecto del tratamiento con PNCP sobre estos indicadores de inflamación en un grupo de pacientes con AOS.

Métodos

Fueron estudiados 40 hombres con obesidad abdominal y diagnóstico reciente de AOS, 18 sujetos roncadores con obesidad abdominal sin AOS y 12 hombres delgados, no roncadores y sin AOS. Todos los participantes fueron evaluados con polisomnografía y clasificados según el índice de apnea e hipopnea (IAH). Los individuos obesos y delgados con AOS permitieron determinar un posible efecto independiente de la obesidad sobre la oxidación sistémica de lípidos y sobre la inflamación. Los pacientes con AOS fueron clasificados en patología leve, moderada o grave. Se tomaron en cuenta los tratamientos, la historia médica, la presencia de hipertensión y de diabetes y el antecedente de enfermedad vascular (infarto y

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

accidente cerebrovascular). La obesidad se definió en sujetos con un índice de masa corporal (IMC) de 25 kg/m² o más alto. La polisomnografía se realizó junto con electroencefalograma, electrooculografía, electromiografía y electrocardiograma. Se registraron los movimientos del abdomen y del tórax y se midió la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) con oximetría de pulso. La apnea fue definida como la interrupción continua del flujo de aire durante más de 10 segundos, mientras que la hipopnea se estableció como la reducción del flujo de aire durante el mismo tiempo, con una desaturación de oxígeno del 4% o mayor o un despertar en el electroencefalograma. Las apneas podían ser centrales, obstructivas o mixtas según los criterios de la *American Academy of Sleep Medicine*. El IAH se calculó como el número total de episodios de apnea e hipopnea por hora de sueño; se diagnosticó AOS en pacientes con un IAH de 5 o más por hora en combinación con síntomas relacionados con el sueño. La AOS fue leve cuando el IAH estuvo entre 5 y 15 por hora, moderada en sujetos con IAH de 15 a 30 y grave en aquellos con un valor de 30 o más por hora. Los cambios diurnos subjetivos asociados con el sueño se evaluaron con la *Epworth Sleepiness Scale* (ESS). Se tomaron muestras de sangre y orina para determinación de PCR y de 8-isoprostano, respectivamente. Los 20 pacientes con AOS moderada o grave fueron tratados con PNCP durante 3 meses, período luego del cual se repitió la polisomnografía y los estudios bioquímicos.

Resultados

El IAH, el porcentaje de tiempo con una SaO₂ de menos del 90%, el índice de despertares y los valores en la escala ESS fueron significativamente mayores en pacientes con AOS moderada o grave en comparación con sujetos delgados sin esta alteración y pacientes obesos sin AOS o sujetos con AOS leve. Asimismo, en los pacientes con AOS moderada o grave se comprobaron los valores más bajos de SaO₂ y de tiempo total de sueño. Sin embargo, la presencia de ronquidos y la AOS no alteraron la función respiratoria.

La eliminación urinaria nocturna de 8-isoprostano en pacientes con AOS moderada o grave fue sustancialmente más alta en comparación con sujetos delgados sin este trastorno, pacientes obesos sin AOS o pacientes con AOS leve. Además, la concentración sérica de PCR en los pacientes con AOS moderada o grave también fue significativamente más alta respecto de los otros grupos. La excreción urinaria nocturna de 8-isoprostano se correlacionó positivamente con el IAH ($r = 0.55$, $p = 0.0004$), el porcentaje de tiempo con una SaO₂ por debajo del 90% ($r = 0.40$, $p = 0.02$), los niveles séricos de PCR ($r = 0.50$, $p = 0.002$) y el IMC ($r = 0.40$, $p = 0.02$), pero no se asoció en forma significativa con la edad, el puntaje de la ESS o las variables metabólicas. Por lo tanto, en hombres con AOS, la mayor eliminación urinaria de 8-isoprostano por la noche se relaciona con la gravedad de la AOS, la mayor duración de la hipoxemia y los valores más elevados de PCR y de IMC. En el modelo de regresión múltiple, después del ajuste según edad, puntaje en la ESS, variables en la polisomnografía y parámetros metabólicos (IMC y concentración de triglicéridos), el IAH fue el único factor predictivo independiente de la excreción urinaria de 8-isoprostano ($p = 0.02$).

En los 20 pacientes que completaron la terapia con PNCP, el IMC no se modificó sustancialmente; además, durante este período no surgieron enfermedades cardiovasculares nuevas. El tratamiento con PNCP redujo significativamente el IAH, aumentó la SaO₂ nocturna más baja y el tiempo total de sueño nocturno y redujo el porcentaje de sueño con una SaO₂ de menos del 90%; el índice de despertares también descendió considerablemente. El tratamiento se asoció con disminución significativa de la excreción urinaria de 8-isoprostano y de los niveles séricos de PCR. Las modificaciones que se observaron en el IAH después de 3 meses de terapia con PNCP se correlacionaron con los cambios en la excreción urinaria de 8-isoprostano ($r = 0.72$; $p = 0.01$) y de la concentración de PCR ($r = 0.62$; $p = 0.01$). Asimismo, los cambios en el porcentaje de tiempo con una SaO₂ por debajo de 90% después de los 3 meses de tratamiento con PNCP se correlacionaron con las modificaciones en la excreción urinaria

de 8-isoprostano ($r = 0.63$, $p = 0.03$) y de la PCR ($r = 0.51$; $p = 0.04$). Por último, se comprobó una correlación después del tratamiento entre los cambios en ambos parámetros indicadores de inflamación ($r = 0.68$; $p = 0.02$) en pacientes con AOS moderada a grave.

Discusión

Los resultados del presente estudio indican que en pacientes con AOS moderada o grave, la eliminación urinaria nocturna de 8-isoprostano y la concentración sérica de PCR aumentan significativamente en comparación con sujetos delgados u obesos sin AOS. Además, la eliminación de 8-isoprostano se correlacionó con la gravedad de la apnea, la duración de la hipoxia durante el sueño, el IMC y los niveles de PCR; a la vez, la gravedad de la AOS fue un factor predictivo independiente de la excreción urinaria de 8-isoprostano y el tratamiento específico del trastorno respiratorio se acompañó de reducción de los niveles del marcador inflamatorio en orina. Por lo tanto, añaden los autores, este trabajo demuestra por primera vez una asociación significativa entre la oxidación de lípidos y la inflamación en pacientes con AOS. De hecho, añaden, el 8-isoprostano es un marcador ampliamente utilizado para evaluar el estrés oxidativo en numerosas enfermedades respiratorias, entre ellas, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y alteraciones pulmonares intersticiales; al parecer, lo mismo sucedería en la AOS, trastorno en el que se observó que también hay mayor oxidación de lípidos.

La hipoxia intermitente que aparece en estos casos simula, en cierta medida, la situación de isquemia y reperfusión, otra condición que induce estrés oxidativo y mayor producción de especies reactivas de oxígeno. Por su parte, el estrés oxidativo estimula la activación del factor nuclear NF- κ B que, a su vez, induce la expresión de citoquinas inflamatorias, entre ellas, interleuquina 6 que estimula la liberación de PCR por las células hepáticas.

Una vez que se inicia el estrés oxidativo y la inflamación sistémica podría establecerse un círculo vicioso con mayor producción de PCR y, en definitiva, mayor síntesis aun de especies reactivas de oxígeno. La obesidad central y la AOS son factores que actúan sinérgicamente en este sentido. En conclusión, la eliminación urinaria de 8-isoprostano y los niveles séricos de PCR se elevan en pacientes con AOS como indicadores de la oxidación de lípidos y de mayor inflamación, respectivamente. A través de estos mecanismos, la AOS podría incrementar el riesgo de aparición de enfermedad cardiovascular en sujetos con obesidad.

 + Información adicional en www.sicisalud.com/dato/dat051/06d18005.htm



Información adicional en www.sicisalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

5 - Relación entre Inflamación y Rigidez Arterial en Pacientes con Hipertensión Arterial Esencial

Kampus P, Muda P, Zilmer M y colaboradores

Department of Cardiology, University of Tartu, Tartu, Estonia

[The Relationship between Inflammation and Arterial Stiffness in Patients with Essential Hypertension]

International Journal of Cardiology 112(1):46-51, Sep 2006

La medición del grado de rigidez y de inflamación arterial puede utilizarse como herramienta para la evaluación de pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular bajo o moderado.

La rigidez arterial se asocia con hipertensión arterial y se considera un factor importante de riesgo cardiovascular. Estudios transversales encontraron niveles de proteína C-reactiva (PCR) más elevados en pacientes hipertensos. Recientemente se descubrió una asociación significativa entre la PCR basal de alta sensibilidad (PCRas) y el riesgo de presentar hipertensión. Otras investigaciones señalan una asociación entre la inflamación y la presión de pulso periférico (como marcador indirecto de rigidez arterial) en sujetos aparentemente sanos y pacientes hipertensos.

Los autores decidieron medir los marcadores de inflamación (PCRas, recuento leucocitario y fibrinógeno) en pacientes con hipertensión arterial esencial sin tratamiento. El objetivo del estudio consistió en comparar los niveles de PCRas, recuento leucocitario y fibrinógeno en individuos hipertensos y controles no hipertensos ajustados por edad y sexo. También evaluaron la relación existente entre la rigidez arterial, determinada por el análisis de onda del pulso, y los marcadores inflamatorios.

Materiales y métodos

Fueron incluidos 42 pacientes (35 varones y 7 mujeres) de entre 35 y 65 años con hipertensión esencial leve a moderada sin tratamiento entre septiembre de 2000 y mayo de 2003 en Estonia. El diagnóstico de hipertensión arterial se definió como el aumento de la presión sistólica > 140 mm Hg y diastólica > 90 mm Hg. Los pacientes no debían haber recibido medicación en los últimos 2 meses. Fueron excluidos los individuos con diabetes mellitus, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia (> 6.5 mmol/l), enfermedad renal, infección recurrente o reciente (PCRas > 5 mg/l), que recibieran medicación para cualquier enfermedad, fumadores, con diagnóstico de anemia o hipertensión arterial secundaria. Todos los participantes tuvieron un índice de masa corporal < 30 kg/m².

Los controles fueron 35 varones y 7 mujeres ajustados por sexo y edad, con valores bioquímicos y de presión arterial normales, no fumadores y sin manifestaciones de enfermedad cardíaca o coronaria. Fueron excluidos los sujetos en tratamiento farmacológico. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

La medición de la presión arterial se realizó con un esfigmomanómetro de mercurio en el brazo dominante luego de 15 minutos de descanso. La presión sistólica y diastólica se determinó según los ruidos de Korotkoff. La rigidez arterial se evaluó a través de la onda de pulso, mientras que las presiones periféricas fueron grabadas de la arteria radial del brazo dominante con un micromanómetro de alta fidelidad. Además, los autores calcularon la rigidez arterial sistémica (*augmentation index* [Alx]). El tiempo de onda reflejada (T_r) se correlacionó con la velocidad de onda carotídea-femoral y se utilizó como medición estimada de rigidez aórtica. En todos los participantes se determinaron los niveles de colesterol total, lipoproteínas de baja y alta densidad, triglicéridos, fibrinógeno, leucocitos, hematocrito, hemoglobina y plaquetas.

Fueron utilizados distintos métodos y análisis estadísticos para presentar los resultados. Se definió como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

No se encontraron diferencias significativas en la edad, la altura, la frecuencia cardíaca y las distintas determinaciones bioquímicas entre los casos y controles (hombres y mujeres por separado). Entre los hombres, los niveles de glucemia, PCRas y recuento leucocitario se encontraron significativamente más elevados en los casos que en los controles sanos, mientras que sólo los niveles de PCRas se hallaron significativamente más altos en los casos que en los controles de sexo femenino.

Según el análisis univariado, en todos los participantes, log (PCRas) se correlacionó en forma significativa con la presión arterial sistólica periférica y central, presión diastólica periférica y central, presión de pulso periférico y central. También se encontró una correlación con la edad, el índice de masa corporal y el Alx75 (Alx corregido para una frecuencia cardíaca de 75 latidos/minuto).

Los niveles plasmáticos de fibrinógeno de todos los participantes se correlacionaron significativamente con la edad, la presión de pulso periférico y central, el Alx75 y, en menor magnitud, con T_r. A su vez, el recuento leucocitario en todos los integrantes se correlacionó significativamente con la presión sistólica periférica y central, la presión de pulso periférico y central y el Alx75.

Según el modelo de regresión múltiple, el Alx se asoció positivamente con la edad, el sexo femenino, la presión arterial promedio y log (PCRas) y en forma negativa con la frecuencia cardíaca y la altura.

Debido a la fuerte asociación entre log (PCRas) y el recuento leucocitario, los autores realizaron otro análisis de regresión y utilizaron Alx como variable dependiente. Observaron que este índice se asoció positivamente con la edad, el sexo femenino y la presión arterial promedio y en forma negativa con la frecuencia cardíaca y la altura. Asimismo, el tiempo de onda reflejada (T_r) se asoció negativamente con log (PCRas) en todos los participantes.

Discusión

Los pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular leve o moderado mostraron un aumento significativo de los niveles de PCRas, recuento leucocitario y rigidez arterial (expresada como aumento del Alx y T_r) en comparación con los controles apareados por edad y sexo. Luego de ajustar por las variables de confusión para Alx y T_r, como sexo, edad, altura, frecuencia cardíaca y presión arterial promedio, los niveles de PCRas fueron independientemente significativos sólo para Alx.

Muchos estudios han demostrado la asociación entre los niveles elevados de PCRas, recuento leucocitario e hipertensión arterial pero los autores confirmaron la correlación entre los niveles de PCRas, el recuento leucocitario, la presión sistólica y diastólica y la presión de pulso. La asociación fue más marcada con la presión arterial central que con la periférica.

Diversas investigaciones mostraron que los niveles elevados de PCRas pueden aumentar la presión arterial al reducir la producción de óxido nítrico e incrementar la producción de endotelina 1 por parte de las células endoteliales, que resulta en vasoconstricción. También hay información que señala cierto papel del recuento leucocitario en la lesión vascular. La leucocitosis se asocia con hipertensión arterial en hombres y mujeres independientemente de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales.

La inflamación sistémica en pacientes con vasculitis altera la función endotelial y aumenta la rigidez arterial que se correlaciona con el grado de inflamación activa. Los autores encontraron una asociación independiente entre Alx y los niveles de PCRas, que sugiere que la inflamación subclínica puede modificar más el reflejo de onda que su propagación en arterias de individuos sanos. Por lo tanto, la Alx en sujetos sanos puede ser más representativa para describir cambios subclínicos que la velocidad de onda de pulso. No obstante, se necesitan más estudios al respecto.

El fibrinógeno también se considera marcador de inflamación y de riesgo cardiovascular. Los autores no encontraron diferencias en este marcador entre los pacientes hipertensos y los controles. Las posibles causas serían el tamaño reducido de la muestra y la

gran variabilidad individual. Además, el fibrinógeno no puede considerarse sólo un reactante de fase aguda sino que, además, es un indicador de actividad trombótica. Al haber excluido a todos los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (excepto hipertensión arterial), se puede esperar una falta de asociación.

El número reducido de participantes, debido a los estrictos criterios de exclusión, es una de las limitaciones del estudio. Los autores demostraron una asociación entre la rigidez arterial y la inflamación arterial en pacientes hipertensos; no obstante, al ser un estudio transversal, no pudieron especificar si esta asociación es causa o consecuencia de la enfermedad. En resumen, los pacientes hipertensos sin tratamiento y con riesgo cardiovascular bajo o moderado presentaron un aumento significativo de los niveles de PCRas, el recuento leucocitario y la rigidez arterial en comparación con los controles sanos apareados por edad y sexo. El análisis de regresión múltiple demostró que la rigidez arterial sistémica (Alx) se correlacionó independientemente con los niveles de PCRas y no existió asociación entre T₁ y estos últimos. Según los autores, la medición de la rigidez e inflamación arterial puede utilizarse como herramienta en la evaluación de pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular bajo o moderado.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat051/06d29006.htm

6 - Adiponectina y Marcadores Inflamatorios en la Enfermedad Arterial Oclusiva Periférica

Iwashima Y, Horio T, Kawano Y y colaboradores

Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka; National Cardiovascular Center, Suita, Japón

[Adiponectin and Inflammatory Markers in Peripheral Arterial Occlusive Disease]

Atherosclerosis 188(2):384-390, Oct 2006

La concentración plasmática de adiponectina podría señalar la existencia de aterosclerosis y su medición sería útil en la evaluación de la progresión de la enfermedad.

La enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP) aparece en hombres mayores de 40 años, en especial fumadores, con hipertensión, diabetes y dislipidemia. Los síntomas principales incluyen claudicación intermitente y dolor en miembros inferiores. La inflamación de bajo grado contribuye con el inicio y la progresión de las lesiones vasculares ateroscleróticas. El aumento de los niveles de proteína C-reactiva (PCR) es frecuente en pacientes con EAOP.

Las células endoteliales activadas estimulan la síntesis de moléculas de adhesión durante los primeros estadios de la aterosclerosis. La adhesión leucocitaria y la migración transendotelial son mediadas por moléculas de adhesión celular (CAM), cuyos prototipos son: a) molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y b) CAM-1 vascular (VCAM-1). Además, el endotelio sintetiza la principal molécula hemostática, el factor V de von Willebrand (FVW), que interviene en la adhesión plaquetaria y formación del trombo; aumenta con el daño endotelial y puede ser un marcador confiable de alteración endotelial.

La adiponectina, factor similar al colágeno específico del tejido adiposo, se encuentra en el plasma y se asocia con el metabolismo lipídico y la resistencia a la insulina; es parte fundamental del síndrome metabólico y su disminución plasmática se asocia con obesidad, diabetes tipo 2 e hipertensión. Además, *in vitro* atenúa la respuesta inflamatoria endotelial y se encuentra disminuida en pacientes con enfermedad coronaria. En conclusión, la adiponectina actúa

como un factor antiaterogénico y podría ser útil en la prevención de la evolución a enfermedad vascular aterosclerótica.

Los autores evaluaron las concentraciones plasmáticas de adiponectina y otros marcadores de inflamación y la función endotelial en pacientes con EAOP. También investigaron el significado clínico de adiponectina en la aterosclerosis.

Materiales y métodos

Estudio 1: relación entre EAOP y los niveles plasmáticos de adiponectina. Fueron incluidos 40 pacientes con esta enfermedad y 48 controles, todos japoneses de ambos sexos con edades e índice de masa corporal (IMC) similares. El diagnóstico de EAOP se basó en síntomas clínicos, índice tobillo-brazo (ITB) < 0.90, hallazgos en la angiografía y angiografía aórtica. Los participantes fueron divididos clínicamente según la clasificación de Fontaine en estadios 0 (sin síntomas), 1, 2, 3 y 4 (úlceras isquémicas), y estos últimos fueron excluidos del estudio. La hipertensión arterial fue definida con valores sistólicos repetidos ≥ 140 mm Hg y diastólicos ≥ 90 mm Hg. La presencia de estenosis $\geq 75\%$ de las principales arterias coronarias confirmada por angiografía fue considerada como diagnóstico de enfermedad cardíaca isquémica. Se estableció como tabaquismo el hábito de fumar o su antecedente. Fueron excluidos los individuos con insuficiencia renal crónica, síndrome coronario agudo, *shock* cardiogénico, síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad cardíaca valvular.

Los autores calcularon el ITB de los pacientes luego de realizar mediciones de presión sistólica en ambas arterias humerales y las 2 arterias pedias dorsales y posteriores. Utilizaron el menor ITB para la investigación. Consideraron el IMC y emplearon el *homeostatic model assessment* (HOMA). Además, la adiponectina se determinó por la técnica ELISA. También midieron los niveles solubles sICAM-1, sVCAM-1, sFVW y PCR ultrasensible mediante *kits* comerciales. Por último, validaron los niveles de hemoglobina, hematocrito, colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y creatinemia.

Estudio 2: evaluación de las concentraciones plasmáticas de adiponectina en la arteria femoral y vena safena. Fueron incluidos 27 pacientes (10 con EAOP). Los criterios de clasificación fueron similares a los del estudio 1. Se extrajeron muestras de sangre simultáneamente de la arteria femoral y vena safena de cada participante. La pierna con el menor ITB fue la elegida para extraer sangre de los pacientes con EAOP. Los criterios de exclusión fueron idénticos a los del estudio 1.

Estudio 3: concentraciones plasmáticas de adiponectina antes y después de angioplastia transluminal percutánea. Fueron incluidos 8 pacientes de sexo masculino con EAOP sometidos a angioplastia transluminal percutánea. Antes del procedimiento y al segundo y sexto día posteriores, se extrajeron muestras de sangre para análisis. Los criterios de exclusión fueron idénticos a los de los estudios anteriores.

Los autores utilizaron diferentes modelos para obtener los resultados. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Todos los cálculos se realizaron con un programa estadístico estándar.

Resultados

Estudio 1

Las concentraciones de adiponectina fueron significativamente menores en los individuos con EAOP, mientras que los niveles de sICAM-1 y sVCAM-1 se verificaron más elevados. No se observaron diferencias significativas entre los controles y los pacientes con EAOP respecto de los niveles de FVW y PCR ultrasensible. La utilización de fármacos para la presión y diabetes no alteraron sustancialmente la concentración de adiponectina en ambos grupos.

Los niveles de adiponectina se correlacionaron significativamente con el IMC, triglicéridemia, HDL, creatinina y PCR ultrasensible y fueron significativamente menores en hombres y pacientes diabéticos; por el contrario, la edad, la hipertensión arterial y el HOMA no se asociaron sustancialmente con la concentración plasmática de adiponectina.

Los autores encontraron niveles de adiponectina significativamente menores en pacientes con EAOP vs. controles a través del análisis de regresión múltiple.

El ITB y el estadio de Fontaine tuvieron una asociación marcada con los niveles de adiponectina y mediante el análisis de regresión múltiple se determinó que esta última, sICAM-1, sVCAM-1 y PCR ultrasensible se asociaron independientemente con ITB.

Estudio 2

Los niveles de adiponectina fueron significativamente mayores en la vena safena que en la arteria femoral en los individuos sin EAOP: se observó un gradiente arteriovenoso creciente de adiponectina; sin embargo, los pacientes con la enfermedad no lo presentaron.

Estudio 3

Los niveles de PCR ultrasensible se elevaron significativamente en el segundo y sexto día de la angioplastia transluminal percutánea. Esta intervención produjo una elevación significativa de los niveles plasmáticos de PCR ultrasensible, en especial al segundo día. Los niveles de adiponectina tendieron a disminuir en los días posteriores al procedimiento ($p = 0.07$).

Discusión

El presente estudio demostró que los pacientes con EAOP presentan menores niveles de adiponectina y éstos se relacionan con la gravedad clínica de la enfermedad. Además, las concentraciones de adiponectina, sICAM-1, sVCAM-1 y PCR ultrasensible se asociaron de manera independiente con el ITB. Se observó un gradiente arteriovenoso creciente de adiponectina en pacientes sin EAOP, no detectado en sujetos con la enfermedad. Los niveles de adiponectina tendieron a disminuir luego de la angioplastia transluminal percutánea, mientras que las concentraciones de PCR ultrasensible aumentaron.

Se hallaron niveles plasmáticos de adiponectina significativamente menores en pacientes con EAOP en comparación con sujetos con factores similares de riesgo (hipertensión, diabetes, fumadores) sin la enfermedad. Por lo tanto, la aterosclerosis por sí misma se asocia con el menor nivel plasmático de adiponectina observado en pacientes con EAOP.

Según diversas investigaciones existe una asociación recíproca entre adiponectina y PCR ultrasensible con el mayor riesgo de aterosclerosis (valores disminuidos de adiponectina podrían predisponer a EAOP vía inflamación vascular); no obstante, los autores no observaron valores significativamente elevados de PCR ultrasensible en los pacientes con EAOP. Quizás exista otro mecanismo por el cual el bajo nivel de adiponectina lleve a la aterosclerosis.

La asociación entre las concentraciones de marcadores inflamatorios y la EAOP observada en el estudio ya fue descrita. Varios trabajos publicaron que la adiponectina inhibe la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 e interfiere con la adherencia monocitaria al espacio subendotelial, evento inicial para originar aterosclerosis. Así, la medición de adiponectina podría determinar el estado progresivo de la enfermedad.

En el segundo estudio, los autores analizaron las diferentes concentraciones de adiponectina encontradas en la arteria femoral y vena safena. Observaron un gradiente arteriovenoso creciente en pacientes sin EAOP –aunque se desconoce la razón–, que se involucra en la producción de adiponectina por el tejido adiposo de los miembros inferiores. El tercer estudio demostró que, luego de la angioplastia intraluminal percutánea, existe inflamación aguda vascular evidenciada por el aumento significativo de los niveles de PCR ultrasensible. Debido al reducido número de pacientes no se pudo explicar por qué disminuyen los niveles de adiponectina.

Las principales limitaciones del estudio fueron no incluir variables como contenido graso y perímetro abdominal, determinantes importantes de los niveles plasmáticos de adiponectina; en su lugar, los investigadores incluyeron HOMA e IMC. Diversos estudios señalaron la importancia del contenido graso, en especial la adiposidad central, como determinante del nivel de adiponectina.

En conclusión, señalan los expertos, los niveles de adiponectina se encuentran disminuidos en pacientes con EAOP de acuerdo con la gravedad. Estos hallazgos sugieren un papel importante de la adiponectina en la aterosclerosis, dado que podría ser un marcador de la enfermedad, y pueden servir como fundamento de investigaciones más profundas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat051/07117001.htm

7 - Asociación entre la Disfunción Eréctil y la Enfermedad Coronaria: Dar en el Blanco Correcto con la Prueba Correcta en el Paciente Correcto

Montorsi P, Ravagnani P, Montorsi F y colaboradores

University of Milan, Milán, Italia

[Association between Erectile Dysfunction and Coronary Artery Disease: Matching the Right Target with the Right Test in the Right Patient]

European Urology 50(4):721-731, Oct 2006

La disfunción eréctil debe considerarse un marcador de riesgo cardiovascular en todos los pacientes hasta que el compromiso vascular sistémico se excluya mediante pruebas diagnósticas apropiadas.

La disfunción eréctil (DE) es la incapacidad de lograr o de mantener una erección suficiente para una relación sexual satisfactoria. Cada vez existen más indicios que avalan que la DE es, en la mayoría de los pacientes, un trastorno vascular. De hecho, los factores de riesgo cardiovascular son comunes en este grupo y la frecuencia de DE aumenta en sujetos con trastornos vasculares, como enfermedad coronaria (EC), diabetes, enfermedad cerebrovascular, hipertensión y enfermedad vascular periférica. Por lo tanto, agregan los autores, es razonable considerar la DE como una manifestación clínica de enfermedad vascular que compromete la circulación del pene. Si se acepta este concepto, en pacientes con DE estaría indicado sistemáticamente el rastreo de enfermedad vascular.

Asociación entre circulación coronaria y del pene: hipótesis del tamaño de la arteria

Recientemente los autores propusieron la teoría del tamaño arterial según la cual la DE y la EC podrían interpretarse como 2 situaciones diferentes de una misma alteración; de hecho, la relación temporal es la esperada: la DE suele anticipar EC y, en general, esta última se acompaña de DE. Según el modelo propuesto, la exposición a determinados factores de riesgo se asocia con disfunción del endotelio, engrosamiento de la íntima y de la media y obstrucción vascular con estenosis. El motivo por el cual aparecen síntomas en un territorio o en otro se relaciona sólo con el tamaño de los vasos comprometidos: las coronarias más amplias son capaces de tolerar una placa de ateroma de mayor tamaño sin que se produzcan síntomas; en cambio, una lesión de la misma magnitud en arterias del pene es suficiente para originar DE.

DE como marcador de EC subclínica: ¿qué pacientes deberían ser estudiados?

Cada vez se acepta más que la DE es una manifestación precoz de un trastorno vascular sistémico y existe consenso en que todos los pacientes con esta alteración deben considerarse en riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, debido a la elevada prevalencia de DE en sujetos de mediana edad, la evaluación cardiológica sistemática en todos los pacientes con DE no parece ser beneficiosa en términos de costo y eficacia. En cambio, una estrategia más apropiada consiste en estimar inicialmente el riesgo relativo y absoluto de cada paciente

mediante escalas fácilmente aplicables en la práctica diaria (puntuaje Framingham o *European System Coronary Risk Evaluation*). Recientemente se propuso clasificar a los pacientes en 3 categorías de riesgo según la presencia de factores convencionales: los sujetos con bajo riesgo (menos del 10%) deberían ser evaluados nuevamente a los 5 años y, en teoría, no habría contraindicaciones para comenzar el tratamiento de la DE; por el contrario, los individuos de alto riesgo (más del 20%, con EC franca, diabetes, aterosclerosis extracardíaca o pacientes asintomáticos con más del 20% de riesgo de EC a los 10 años) deberían ser sometidos a pruebas cardiológicas y recibir tratamiento destinado a revertir los factores de riesgo. En ellos, la terapia para la DE debería diferirse hasta que se complete la evaluación cardiológica. Por último, los sujetos con riesgo intermedio (entre el 10% y 20%, aproximadamente el 40% de la población) podrían beneficiarse con pruebas no invasivas que permitan definir la presencia y extensión de la aterosclerosis coronaria subclínica.

DE como marcador subclínico de EC: ¿a qué objetivo deben estar destinados los estudios?

La EC se expresa clínicamente bajo 2 formas principales: la angina de pecho estable y el infarto agudo de miocardio. La primera tiene como sustrato anatómico una lesión obstructiva que ocasiona limitación del flujo circulatorio, mientras que el infarto suele obedecer a placas de ateroma no obstructivas pero que, por sus características físicas, son vulnerables y al romperse ocasionan trombos, infarto y muerte súbita.

DE como marcador de EC obstructiva

La estenosis coronaria significativa es la forma subclínica que con más frecuencia se investiga en pacientes con DE. Aunque en teoría estas lesiones también podrían evolucionar en el tiempo a oclusión e infarto, algunas consideraciones sugieren lo contrario. Por ejemplo, la EC es un proceso evolutivo muy lento, mientras que en el 70% de los pacientes el infarto obedece a la oclusión brusca de una estenosis que hasta ese momento no era importante. Por lo tanto, la prevención del infarto debería basarse esencialmente en la identificación de lesiones ateromatosas vulnerables pero no obstructivas y no en aquellas obstructivas, lentamente progresivas. Sin embargo, añaden los autores, no debe olvidarse que aproximadamente la mitad de los pacientes presenta ambos tipos de lesiones en forma simultánea.

La prueba más sencilla para detectar una lesión coronaria obstructiva es el electrocardiograma de estrés. El estudio es positivo cuando se producen modificaciones de más de 1 mm en el segmento ST durante la prueba de ejercicio; tiene una sensibilidad del 66% y una especificidad del 84%. La precisión diagnóstica depende de la prevalencia de la enfermedad y de la probabilidad que tiene el paciente de padecerla antes de realizar el estudio (en función de la edad, el sexo, los factores de riesgo y las características del dolor precordial).

La mayoría de los trabajos que analizaron la utilidad del electrocardiograma de estrés en el rastreo de pacientes con DE abarcó sujetos asintomáticos de mediana edad con múltiples factores de riesgo, esencialmente diabetes. En los sujetos con prueba positiva sometidos con posterioridad a una angiografía se detectó un elevado índice de EC, un fenómeno que confirma que una minoría de los individuos con DE presenta estenosis coronaria.

El Doppler peniano se propuso como una prueba diagnóstica adicional para identificar pacientes con DE y EC latente. En general, se acepta que los pacientes con una velocidad sistólica pico inferior a 35 cm/s después de la inyección intracavernosa de un agente vasoactivo (habitualmente prostaglandina E₁) tienen alteración de la circulación del pene inespecífica e independiente del endotelio. Cuando se analizaron conjuntamente los resultados del Doppler y del electrocardiograma de estrés se constató que en los pacientes con DE y Doppler normal es muy poco probable que exista EC obstructiva. Por el contrario, un Doppler anormal manifiesta una causa vascular genérica de DE (EC obstructiva latente) en sólo el 30% de los casos.

La diabetes es la causa predisponente más común de DE y EC. En un estudio en 129 pacientes con DE se encontró que el 15%

presentaba diabetes o trastornos en el metabolismo de la glucosa; asimismo, del 35% al 75% de los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tienen DE. Además, la diabetes se asocia con 2 a 4 veces más riesgo de infarto de miocardio y de muerte por EC grave y extensa.

DE como marcador de EC no obstructiva

La identificación de EC no obstructiva permitiría detectar pacientes con mayor riesgo de síndromes coronarios agudos a pesar de la ausencia de estenosis con limitación del flujo. En los últimos años se prestó mucha atención a posibles pruebas diagnósticas que permitan identificar pacientes con "lesiones vulnerables", expuestos a mayor riesgo de presentar eventos coronarios agudos. En este contexto se propusieron los siguientes instrumentos: la tomografía computarizada con emisión de electrones (EBCT) es un método no invasivo para valorar la aterosclerosis coronaria; la magnitud de la calcificación coronaria se correlaciona con los hallazgos angiográficos y con las observaciones histopatológicas y predice futuros eventos vasculares. Por su parte, un trabajo demostró que la prevalencia y la extensión de la aterosclerosis asintomática es mayor en pacientes con DE en comparación con sujetos sin este trastorno.

El espesor de la íntima y media de las carótidas determinado por ultrasonido se considera un indicador de aterosclerosis sistémica. Un espesor mayor se asoció con mayor riesgo de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular en adultos de más de 65 años.

El índice tobillo-humeral (cociente entre la presión arterial sistólica de pierna y brazo), cuando es inferior a 0.90 se considera un marcador de enfermedad vascular periférica y un indicador preciso y confiable de aterosclerosis generalizada. Un estudio reciente confirmó que un bajo cociente es un factor predictivo independiente de infarto de miocardio fatal, aun después del ajuste según enfermedad cardiovascular, diabetes y presencia de factores convencionales de riesgo cardiovascular.

La disfunción endotelial es un proceso esencial en la aparición de la aterosclerosis y de sus complicaciones. Además, contribuye en la génesis del infarto de miocardio y de los síndromes coronarios agudos. Se observó que brinda un valor pronóstico adicional al que se obtiene a través de la determinación de los factores convencionales de riesgo. En los últimos años, varios estudios evaluaron la utilidad de determinar en forma no invasiva la función endotelial en pacientes con DE. A pesar de las diferencias en las características clínicas de los pacientes se comprobó una reducción en la vasodilatación dependiente del endotelio en sujetos con DE respecto de los controles.

Por último, señalan los autores, la información en conjunto sugiere que los niveles elevados de proteína C-reactiva (PCR) representan otro marcador de riesgo cardiovascular. Los estudios epidemiológicos efectuados en la población general (sin selección según la presencia de enfermedad cardiovascular) mostraron una escasa correlación en los resultados de los estudios destinados a cuantificar la extensión de la aterosclerosis (Doppler para valorar el espesor de la íntima y media de carótida o EBCT). Este fenómeno motivó la suposición de que la elevación de la PCR podría reflejar una mayor tendencia a la ruptura de la placa. Un estudio en 137 pacientes con DE mostró que los niveles de PCR se asocian significativamente con la gravedad de esta enfermedad después del ajuste según la edad. En otra investigación, el análisis multivariado indicó que el índice de masa corporal, la respuesta de la presión arterial a la arginina y los niveles de PCR son marcadores independientes de la gravedad de la DE.

DE como parámetro predictivo de futuros eventos cardiovasculares: estudios clínicos

Todavía no se realizó un trabajo prospectivo de buen diseño para evaluar este punto pero los resultados de estudios retrospectivos son de cierta ayuda en este sentido. Una revisión que abarcó 2 115 hombres con varios factores de riesgo mostró que la frecuencia de infarto de miocardio en el pasado fue más de 3 veces superior en los pacientes con DE. En cambio, si bien la asociación global entre infarto y DE fue alta (*odds ratio* [OR] de 4.9), el riesgo descendió considerablemente al considerar la edad

(OR de 2.2). En otra investigación que incluyó a 12 825 sujetos con DE y controles se observó que los primeros tuvieron el doble de riesgo (OR de 1.99) de infarto aun después de considerar la edad en el momento del diagnóstico de la DE, el antecedente de tabaquismo, la obesidad y el uso de medicación –inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes y estatinas–. En un trabajo en el que se envió un cuestionario a los pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio en los 2 años previos, la prevalencia de DE fue del 34%, con una duración de menos de 3 años en la mayoría de los casos. Debe destacarse que la frecuencia de DE en un grupo control similar en edad fue del 30%, un fenómeno que motiva dudas en cuanto a la verdadera utilidad de la DE como factor predictivo de síndromes coronarios agudos. Por último, en pacientes incorporados en el *Prostate Cancer Prevention Trial* (de finasteride) se constató que la aparición de DE en el transcurso del seguimiento de 5 años se asoció con un riesgo sustancialmente mayor de infarto de miocardio o de angina (*hazard ratio* de 1.37).

Conclusiones

Sin duda, la DE representaría un trastorno vascular y, por lo tanto, todos los pacientes con que la padecen deben considerarse con mayor riesgo cardiovascular hasta que se demuestre lo contrario. La mayoría de los sujetos con DE se clasificaría en la categoría de riesgo intermedio, por lo que se recomendaría un estudio más completo para detectar EC obstructiva y, fundamentalmente, no obstructiva. Aunque el riesgo verdadero de síndromes coronarios agudos en pacientes con DE no se ha definido con exactitud, la información en conjunto sugiere que es mayor del esperable en la población general.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat051/07117003.htm

8 - Daño del ADN en el Síndrome Metabólico y su Asociación con Mediciones de Oxidación y Antioxidantes

Demirbag R, Yilmaz R, Gur M y colaboradores

Harran University, Sanliurfa, Turquía

[DNA Damage in Metabolic Syndrome and its Association with Antioxidative and Oxidative Measurements]

International Journal of Clinical Practice 60(10):1187-1193, Oct 2006

En pacientes con síndrome metabólico se observa mayor daño del ADN. Esto podría explicarse por un desequilibrio entre la producción y la remoción de radicales libres. Cuanto mayor es el número de componentes del síndrome metabólico, mayor el nivel de daño del ADN y menor la capacidad antioxidante total del plasma.

La frecuencia de síndrome metabólico (SM) ha aumentado notablemente en los últimos años, especialmente en los países desarrollados; el trastorno reviste importancia fundamental debido a su asociación con la enfermedad cardiovascular. Además de los componentes clásicos (obesidad central, hiperglucemia, hipertensión, descenso del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad [HDLc] e hipertrigliceridemia), estos pacientes suelen presentar otras alteraciones menos estudiadas, entre ellas, elevación del ácido úrico, inflamación, trastornos de la hemostasis, de la fibrinólisis y descenso de los factores antioxidantes. De hecho, se considera que el estrés oxidativo y la menor concentración de antioxidantes son elementos causales centrales en el SM. Aun así, el mecanismo de daño del ADN no se ha dilucidado.

El daño del material nuclear y la capacidad antioxidante total (CAOT) se asocian estrechamente con el riesgo cardiovascular; por ejemplo, aquellos estados que se acompañan de una baja CAOT, como dislipidemia, diabetes, edad avanzada y tabaquismo, se asocian con daño del ADN, pero por el momento se conoce poco sobre la relación entre el daño del ADN y los componentes del SM. El *Comet assay* se describió originalmente para determinar rupturas en el ADN y se considera que el daño del ácido nucleico en linfocitos es un marcador del estrés oxidativo corporal. En este trabajo, los autores cuantificaron el daño del ADN en linfocitos de sangre periférica de pacientes con SM y sin él, y determinaron la relación entre este daño y los componentes del síndrome.

Pacientes

Se estudiaron 65 pacientes con SM de entre los 10 030 evaluados en el *Cardiology Clinic of Harran University Medicine School*. El diagnóstico se basó en criterios del NCEP-ATP III en presencia de más de 3 de los siguientes factores de riesgo: obesidad abdominal (circunferencia de la cintura de más de 102 cm en hombres y de más de 88 cm en mujeres); hipertrigliceridemia, igual o por encima de 1.69 mmol/l; disminución de los niveles de HDLc, por debajo de 1.04 mmol/l en hombres y de 1.29 mmol/l en mujeres; hipertensión, presión arterial igual o superior a 130/85 mm Hg, e hiperglucemia en ayunas, igual o por encima de 6.1 mmol/l. Los controles fueron 65 sujetos similares en edad y sexo.

Se excluyeron los individuos que habían recibido agentes antidiabéticos o antihipertensivos; se tomaron en cuenta otros parámetros como estatura, peso, índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de cintura y cadera. Se excluyeron pacientes con enfermedades neoplásicas, fumadores, con insuficiencia cardíaca, recientemente sometidos a cirugía, con deficiencia de vitamina B₁₂ o folato, con hiperhomocisteinemia, con comorbilidades inflamatorias como patologías infecciosas o autoinmunitarias y con enfermedades del hígado o del riñón. Se tomaron muestras de sangre periférica; se separaron los linfocitos para la determinación del daño del ADN con el *Comet assay* que involucra electroforesis de células únicas en agarosa, coloración con bromuro de etidio y visualización con microscopía de fluorescencia. Cada imagen se definió según la intensidad de la fluorescencia con un valor de 0 a 4 (sin daño hasta daño máximo, respectivamente).

La CAOT se calculó con un método automatizado que utiliza la cantidad de radical hidroxilo que se genera a partir de la reacción entre peróxido de hidrógeno y una solución de hierro ferroso, en presencia de la muestra cuya capacidad antioxidante se desconoce. Los resultados se expresan en equivalentes de mmol Trolox/l. En suero se determinaron los niveles de glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDLc, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad y proteína C-reactiva. La concentración total de peróxido en plasma se conoció mediante el método FOX2, que se basa en la oxidación de hierro ferroso a férrico por la acción de varios tipos de peróxidos en el plasma. La reacción genera color que se mide según la absorbancia. El índice de estrés oxidativo (IEO) fue el % de la relación entre el nivel total de peróxido y la CAOT.

Resultados

El grupo de pacientes con SM estuvo integrado por 38 hombres y 27 mujeres con una media de edad de 57 años, mientras que el grupo control abarcó 42 varones y 23 mujeres de 56 años en promedio. Como era de esperar, el IMC, la presión arterial sistólica y la glucemia en ayunas fueron significativamente mayores en pacientes con SM respecto de aquellos sin esta enfermedad. La CAOT fue sustancialmente más baja y el daño del ADN mucho mayor en sujetos con SM respecto del grupo control. Asimismo, los niveles de peróxido total en plasma y el IEO fueron más altos en pacientes con SM. Aunque la concentración de PCR fue mayor en individuos que presentaban el síndrome, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En un paso posterior, los pacientes se clasificaron según el número de alteraciones presentes (de 3 a 5) y se comparó la CAOT y el daño del ADN según las categorías. La CAOT tendió a

descender, mientras que el daño del ADN se inclinó a un valor superior en pacientes con mayor número de componentes del SM. En el análisis de correlación se constató una asociación significativa entre el daño del ADN y la edad, el IMC, la glucemia, la CAOT, los peróxidos totales, el IEO, la presencia de SM y la cantidad de integrantes del síndrome ($p < 0.05$ para las 5 variables). En el análisis de variables múltiples, el SM fue un factor predictivo independiente de daño del ADN. Por último, se constató que el nivel de CAOT se asoció significativamente con el daño de material nuclear en los pacientes con SM ($p < 0.001$) y en los participantes sin este síndrome ($p < 0.001$). Asimismo, se observó una correlación positiva significativa entre el daño del ADN y los valores del IEO en todos los participantes ($r = 0.722$, $p < 0.001$ y $r = 0.747$, $p < 0.001$, respectivamente).

Discusión

Los resultados de este trabajo confirman que los pacientes con SM tienen menor concentración de CAOT, mayor daño del ADN e IEO más alto. Además, el nivel de daño del ADN fue mayor cuanto mayor fue el número de componentes del síndrome.

Los autores señalan que la resistencia a la insulina y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa desempeñan un papel crucial en la patogenia del SM. Asimismo, un estudio epidemiológico mostró una asociación entre estos procesos y el estrés oxidativo. La resistencia a la insulina se asocia con estrés oxidativo en respuesta a la mayor producción de radicales libres o de especies de oxígeno altamente reactivas por la activación de la NADPH oxidasa. La hiperglucemia, a su vez, al incrementar la producción de especies reactivas de oxígeno contribuye aún más al estrés oxidativo. Según las observaciones de esta investigación es razonable suponer que el mayor daño del ADN en pacientes con SM puede atribuirse a un desequilibrio entre la producción de oxidantes y los mecanismos de depuración de estos productos, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat051/07117005.htm

9 - Efectos de los Ácidos Grasos Omega 3 sobre los Marcadores Séricos de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular: Revisión Sistemática

Balk E, Lichtenstein A, Lau J y colaboradores

Tufts-New England Medical Center, Boston, EE.UU.

[Effects of Omega-3 Fatty Acids on Serum Markers of Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review]

Atherosclerosis 189(1):19-30, Nov 2006

El consumo de aceite de pescado tiene efecto beneficioso sobre el nivel de triglicéridos en forma dosis dependiente, en particular en personas con niveles basales muy altos. El aceite de pescado produce también aumento leve del colesterol asociado a lipoproteínas de alta y baja densidad.

A partir de finales de la década del 70, algunos estudios de intervención informaron menor tasa de mortalidad cardiovascular (CV) luego de la suplementación con ácidos grasos omega 3 (AG n-3) de cadena larga como el ácido eicosapentanoico (EPA; 20:5 n-3) y el ácido docosahexanoico (DHA; 22:6 n-3). No obstante, los datos respecto del ácido alfa linolénico (ALA; 18:3 n-3) de cadena más corta son menos certeros.

Los potenciales mecanismos de la función cardioprotectora de los AG n-3 comprenden efectos antiarrítmicos, antitrombóticos, antiinflamatorios, reducción de la presión arterial, mejoría de la función endotelial, disminución del nivel de triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia y retraso del crecimiento de la placa aterosclerótica.

Las principales fuentes alimentarias de EPA y DHA en seres humanos son los pescados, en especial de carne oscura, y los suplementos de aceite de pescado. El ALA es un AG n-3 de origen vegetal, cuyas principales fuentes alimentarias en la dieta humana son los aceites de soja y de canola. Además, sus niveles son elevados en semillas de lino y en nueces y en sus aceites respectivos y, cuando se consumen, pueden aportar niveles relativamente altos.

En seres humanos, la tasa de conversión de ALA a EPA es baja –entre 0.2% y 15%–, como lo es la conversión de EPA a DHA. No obstante, el consumo elevado de ALA parece incrementar en forma significativa los AG n-3 de cadena muy larga en diversos compartimientos corporales.

Los autores realizaron una revisión sistemática de la literatura médica en 2003 sobre los efectos del consumo de pescado y su aceite y de ALA sobre el riesgo CV clínico. Los marcadores séricos de riesgo CV evaluados incluyeron niveles séricos de colesterol total (CT), colesterol asociado a lipoproteínas de baja (LDLc) y alta densidad (HDLc), triglicéridos (TG), proteína C-reactiva (marcador de inflamación), glucemia en ayunas (GA) y hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), marcadores de la homeostasis de la glucosa).

Métodos

Fueron evaluados estudios aleatorizados y controlados con intervención con AG n-3 desde suplementos o la dieta. Los estudios incluyeron individuos sanos, con diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia o con enfermedad CV (ECV). Fueron excluidos los estudios con suplementación con > 6 g/d de AG n-3 o < 4 semanas de duración y aquellos que no incluían la cuantificación de la dosis consumida.

Para el análisis, los autores evaluaron la modificación relativa de los resultados en comparación con placebo; la diferencia neta entre el efecto del tratamiento y el del placebo. Para los estudios con pescado y su aceite y homeostasis de los lípidos y la glucosa, los expertos realizaron metanálisis. También efectuaron análisis de regresión lineal multivariado (metarregresión) para evaluar el efecto del aceite de pescado. En la metarregresión cada dato representa el efecto medio de cada estudio.

Resultados

La búsqueda en la literatura médica de estudios sobre AG n-3 y ECV dio como resultado 7 464 citas. De 807 artículos revisados para analizar eventos, factores de riesgo o marcadores intermedios CV, fueron analizados 123 que informaron 23 factores de riesgo y marcadores intermedios de ECV diferentes. En la presente revisión, los autores analizaron 52 estudios aleatorizados y controlados con datos sobre los efectos del consumo de AG n-3 sobre marcadores séricos de riesgo de ECV predeterminados.

De los 52 estudios, 47 evaluaron aceites de pescado y 6, aceites vegetales (suplementos de ALA, vegetales, nueces). Las dosis de EPA + DHA variaron entre 0.045 y 5.9 g/d; las dietas con pescado, entre 0.9 y 3.8 porciones por semana, y las dosis de ALA, entre 1.8 y 5 g/d.

Veintiún trabajos incluyeron 37 ramas de estudio individuales de pescado o su aceite, donde se evaluaron los componentes del perfil lipídico. En la mayoría de los casos, el efecto neto sobre los niveles de CT, LDLc y HDLc fue reducido ($< 5\%$). Por el contrario, la mayoría de los estudios de TG mostraron al menos un 15% de reducción neta con el consumo de aceite de pescado.

El metanálisis de los trabajos mostró una mejoría neta significativa de los TG de -27 mg/dl (intervalo de confianza del 95% [IC]: -33 a -20) con consumo de aceite de pescado y del HDLc de $+1.6$ mg/dl (IC: 0.8-2.3) y un empeoramiento significativo del LDLc de $+6$ (IC: 3-8). No se observó efecto sobre el CT. Los efectos del aceite de pescado sobre los TG, el HDLc y el LDLc fueron significativos.

La metarregresión mostró asociaciones independientes y significativas entre el efecto del consumo de aceite de pescado sobre los niveles de TG y la dosis de este aceite y el nivel inicial de TG. Cada incremento de 1 g/d en la dosis de aceite de pescado se asoció con una reducción de 8 mg/dl de TG. Cada aumento de 10 mg/dl del nivel medio basal de TG se relacionó

con una disminución adicional de 1.6 mg/dl de los TG luego del consumo de aceite de pescado.

En los estudios con bajos niveles iniciales de TG (60 mg/dl), la dosis más elevada de aceite de pescado se asoció con escaso efecto (-2 mg/dl por cada g adicional de aceite de pescado). Por el contrario, en los estudios con niveles iniciales de TG elevados (294 mg/dl), la dosis de aceite de pescado más elevada se relacionó con un efecto mayor (-19 mg/dl por cada g adicional de dicho aceite).

Los 4 estudios que compararon diferentes dosis de aceite hallaron que la mayor reducción neta de TG apareció en pacientes que consumían las dosis más altas de aceite de pescado. Sin embargo, ningún trabajo informó la significación estadística de este efecto.

Respecto del CT, cada 10 mg/dl de aumento en el CT promedio de inicio se observó una reducción de 0.8 mg/dl luego del consumo de aceite de pescado. Ninguno de los resultados evaluados se asoció con el efecto del consumo de este aceite sobre los niveles de LDLc. En general, los trabajos individuales confirmaron la falta de asociación entre la dosis o duración del consumo de aceite de pescado y el efecto sobre el HDLc o el CT.

Los metanálisis de los estudios aleatorizados agregan trabajos en forma secuencial que tienen en cuenta el año de publicación. Los 3 estudios publicados hasta 1992 mostraron, respecto del efecto del aceite de pescado sobre los TG, una mejoría estadísticamente significativa. La estimación del tamaño del efecto se estabilizó en -28 mg/dl en 1994 con 6 estudios y el efecto del aceite de pescado sobre el HDLc fue estadísticamente sustancial y estable. El efecto sobre el LDLc fue estadísticamente significativo en los 2 estudios publicados hacia 1992. No obstante, la estimación del tamaño del efecto fue mayor en ese momento (aumento neto de 10 mg/dl) y no se estabilizó hasta la publicación de 8 estudios hacia 1997.

Cinco estudios informaron el efecto del consumo de ALA sobre los lípidos. La mayoría de estos trabajos eran de mala calidad pero de amplia aplicabilidad. El único trabajo que mostró mejoría significativa fue un estudio publicado por Singh y col. Los ensayos restantes mostraron, en general, efectos leves (modificación neta ≤ 2 mg/dl) sobre el CT, LDLc y HDLc.

Respecto de la homeostasis de la glucosa, los autores revisaron 28 estudios aleatorizados importantes sobre consumo de AG n-3 y GA o HbA_{1c}. De éstos, 24 evaluaron el aceite de pescado; 3, dietas con pescado y 2, aceites vegetales en 1 700 individuos. En general, los trabajos eran de buena calidad, con aplicabilidad moderada.

Entre los estudios sobre GA se observó un amplio intervalo de efectos netos con consumo de aceite de pescado: desde reducción neta de 29 mg/dl hasta incremento neto de 25 mg/dl. En la mayoría de los trabajos, los efectos netos fueron leves (< 5%). El efecto neto del aceite de pescado sobre la HbA_{1c} también fue reducido (< 5%).

El metanálisis de los estudios mostró un incremento neto no significativo de la GA de +3 mg/dl y de la HbA_{1c} de +0.1% con aceite de pescado. La metarregresión demostró asociaciones significativas entre la GA de base y la dosis de aceite de pescado y el efecto neto este último sobre la GA. El incremento de 1 g/d de aceite de pescado se asoció con aumento de 3 mg/dl en la GA. Un aumento de 10 mg/dl del nivel basal promedio de GA se asoció con un incremento adicional de 3 mg/dl de ésta luego del consumo de aceite de pescado.

Sólo un estudio sobre GA y 2 trabajos acerca de HbA_{1c} compararon diferentes dosis de aceite de pescado y no mostraron discrepancias en el efecto. Los estudios que midieron resultados en diferentes momentos no indicaron diferencia significativa en los efectos netos.

Singh y col. informaron una mejoría altamente significativa sobre la GA con ALA, aunque se cuestiona la validez de estos datos. Finnegan halló un efecto similar aunque no sustancial.

Los estudios sobre proteína C-reactiva mostraron ausencia de modificación significativa con AG n-3.

Discusión

Los resultados de esta revisión mostraron que el principal efecto de dosis relativamente elevadas de AG n-3 sobre los

marcadores plasmáticos de ECV es la disminución del nivel de TG. Este resultado dependió de la dosis y se relacionó con el nivel basal de TG. Se ha sugerido que este efecto obedece, en parte, a la reducción de la producción hepática de partículas ricas en TG como las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y a un incremento de las tasas de depuración fraccionales. Además, los AG n-3 parecen aumentar la tasa de conversión de VLDL a LDL, similar a los fibratos.

La disminución leve de los niveles de TG suele acompañarse de incremento de la concentración de LDLc. La modificación estimada de TG con incremento del consumo de aceite de pescado fue de 27 mg/dl. El aumento del consumo de este aceite resultó en la elevación reducida del LDLc (6 mg/dl) y el HDLc (1.6 mg/dl). Este efecto concuerda con otras intervenciones para disminuir el nivel de TG, aunque su significado clínico aún no resulta claro. No obstante, dada su escasa magnitud, es poco probable que tenga un importante efecto sobre el riesgo coronario.

Por otro lado, se observó escaso efecto sobre la GA y HbA_{1c} con las dosis recibidas de aceite de pescado. Los AG n-3 tienen efectos antiinflamatorios, aunque en esta revisión no se observaron efectos significativos de ALA, EPA y DHA sobre los niveles de proteína C-reactiva.

En conclusión, el consumo de aceite de pescado tiene efecto beneficioso sobre el nivel de TG en relación con la dosis, en particular en pacientes con niveles basales más altos, aumenta levemente el HDLc y LDLc y no afecta adversamente la homeostasis de la glucosa.



Información adicional en
www.sicssalud.com/dato/dat051/07129003.htm

10 - Comparación del Índice de Masa Corporal y de la Circunferencia de Cintura con los Cambios Metabólicos que Aumentan el Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Individuos con Resistencia a la Insulina

Farin H, Abbasi F, Reaven G

Stanford University School of Medicine, Stanford, EE.UU.

[Comparison of Body Mass Index Versus Waist Circumference with the Metabolic Changes that Increase the Risk of Cardiovascular Disease in Insulin-Resistant Individuals]

American Journal of Cardiology 98(8):1053-1056, Oct 2006

El índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura tienen igual eficacia para identificar a los pacientes con mayor riesgo cardiovascular y mayor probabilidad de presentar resistencia a la insulina.

El índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura (CC) son dos parámetros que tienen buena correlación, independientemente de la edad, el sexo o la raza, según lo reveló el estudio *National Health and Nutrition Examination Survey*. La estrecha correlación de ambos indicadores de obesidad indicaría que no tiene demasiado sentido considerar que uno de ellos sugiere más resistencia a la insulina que el otro, señalan los expertos; por ello, agregan, ambas determinaciones deberían ser igualmente útiles para identificar pacientes con resistencia a la insulina con factores metabólicos de riesgo cardiovascular asociados con un defecto en la acción de la hormona. En este trabajo se evalúa esta teoría.

Métodos

La cohorte de análisis estuvo integrada por 261 voluntarios (140 mujeres y 121 hombres) que mostraron interés por la investigación, cuyo objetivo residió en analizar el papel de la resistencia a la insulina en el origen de la enfermedad en el ser

humano. Los participantes eran aparentemente sanos; el examen físico fue normal y no presentaron criterios definitorios de diabetes según la *American Diabetes Association*. La funcionalidad renal y hepática también fue normal. La CC se determinó en cm y el IMC, en kg/m². Los pacientes fueron clasificados en 3 categorías propuestas por los *National Institutes of Health*: peso normal (IMC por debajo de 25 kg/m²), sobrepeso (IMC de 25 a 29.9 kg/m²) y obesidad (IMC igual o superior a los 30 kg/m²). Asimismo, mediante los criterios del *Adult Treatment Panel III*, los voluntarios fueron divididos en dos categorías: sujetos sin obesidad central e individuos con obesidad central (más de 88 cm de CC en mujeres y más de 102 cm en varones), y pacientes sin obesidad abdominal. La captación de glucosa mediada por insulina se determinó con una versión modificada de la prueba de supresión de insulina. Los valores que se obtienen con este procedimiento se corresponden con los que se observan con el método del clampeo hiperinsulinémico euglicémico. Se valoró en plasma la concentración de triglicéridos, colesterol total y colesterol asociado con lipoproteínas de alta (HDLc) y baja densidad (LDLc).

Resultados

El 71% de los participantes eran caucásicos. Se observó una amplia variación en los niveles de glucemia, triglicéridos y HDLc en plasma, lo cual refleja que la cohorte era bastante diversa en términos de variables de adiposidad, actividad de insulina y de parámetros metabólicos asociados con resistencia a la insulina. Los sujetos con obesidad abdominal presentaron niveles más altos de glucosa en estado de equilibrio en la prueba de supresión ($p < 0.001$), de glucemia y de triglicéridos en comparación con sus pares con CC normal. Sin embargo, las diferencias en el colesterol total, LDLc y HDLc entre los dos grupos no fueron estadísticamente significativas.

En relación con las variables de sensibilidad a la insulina y los factores cardiovasculares de riesgo, se constató que cada parámetro analizado difirió en función del grupo por IMC. Además, todos los factores de riesgo cardiovascular fueron estadísticamente diferentes cuando se consideraron pacientes con peso normal (IMC por debajo de los 25 kg/m²) respecto de los individuos con un IMC igual o por encima de 30 kg/m². Asimismo, la concentración plasmática de glucosa en estado de equilibrio en la prueba de supresión fue sustancialmente diferente en cada grupo según el IMC.

La sensibilidad a la insulina y los factores relacionados de riesgo cardiovascular empeoraron en relación con el aumento de la obesidad, independientemente de que se considerara como marcador de obesidad el IMC o a CC. Las características metabólicas para la identificación de obesidad central y de riesgo cardiovascular fueron prácticamente idénticas, ya fuera que la clasificación de los grupos se basara en el IMC o en la CC.

Discusión

Los resultados de la presente investigación revelan que el incremento del IMC o de la CC se asocia con disminución de la sensibilidad a la insulina (mayor concentración de glucosa en estado de equilibrio) y mayor glucemia y niveles de triglicéridos. Sin embargo, los cambios significativos en las concentraciones del colesterol total, LDLc y HDLc sólo se produjeron en función de la obesidad central cuando ésta se basó en criterios del IMC. Los valores de todos los factores de riesgo cardiovascular fueron casi iguales en pacientes con sobrepeso u obesidad (según el IMC) y en aquellos con obesidad abdominal (según la CC). Debido a que todos los cambios metabólicos determinados en el estudio pronostican enfermedad cardiovascular, aparentemente cualquiera de ambas definiciones de obesidad permitiría identificar pacientes con resistencia a la insulina, con los trastornos metabólicos asociados que incrementan el riesgo cardiovascular.

El segundo punto en términos clínicos se asocia con la utilidad de la medición de la CC o del IMC para definir qué pacientes con obesidad tienen mayor probabilidad de presentar resistencia a la insulina. En este contexto, los hallazgos de esta investigación sugieren que ambos parámetros son igualmente útiles, aunque es posible que la medición del IMC sea algo más eficaz. Al

menos, nada indica que la valoración del IMC sea menos eficaz que la medición de la CC en términos de predicción del riesgo cardiovascular.

Estas conclusiones, refieren los autores, evidentemente difieren de las recomendaciones del *Adult Treatment Panel III* y de la *International Diabetes Federation* y son contrarias a las de los trabajos que destacan la relación entre la obesidad abdominal en general y, más aun, entre la grasa visceral y la aparición de síndromes clínicos asociados con resistencia a la insulina. Sin embargo, no todos los grupos coinciden en estas afirmaciones. Por ejemplo, en un trabajo realizado en indios pima se observó que el incremento de la grasa visceral no se correlacionó con la disminución de la disponibilidad de glucosa mediada por insulina; por otra parte, en otro estudio, el IMC fue la estimación de obesidad de mayor valor predictivo de diabetes tipo 2 y la consideración de la CC no confirió beneficio adicional. Asimismo, un trabajo prospectivo efectuado en individuos mexicano-americanos encontró que aquellos con mayor concentración basal de glucosa e insulina eran los que tenían mayor probabilidad de presentar diabetes, independientemente de las diferencias de edad, IMC u obesidad central. Una investigación prospectiva en sujetos blancos mostró que la adiposidad global y abdominal es un predictor importante e independiente del riesgo de diabetes tipo 2. Asimismo, los resultados de varios ensayos efectuados en diversos grupos étnicos sugirieron que el IMC está más estrechamente relacionado con la presión arterial que la obesidad abdominal. Por lo tanto, concluyen los autores, si bien la CC es un factor predictivo significativo de evolución clínica relacionada con resistencia a la insulina, el conjunto de la información señala que la obesidad global –estimada con el IMC– es un indicador eficaz de pacientes con mayor riesgo de presentar síndromes clínicos asociados con defectos de acción de la insulina.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat051/07124003.htm

11 - La Adiponectina es un Posible Marcador del Síndrome Metabólico en Niños y Adolescentes con Obesidad

Gilardini L, McTernan P, Invitti C y colaboradores

Istituto Auxologico Italiano, Milán, Italia; University of Warwick, Warwick, Reino Unido

[*Adiponectin in a Candidate Marker of Metabolic Syndrome in Obese Children and Adolescents*]

Atherosclerosis 189(2):401-407, Dic 2006

La menor concentración de adiponectina en niños y adolescentes con obesidad representa un factor de riesgo independiente de aparición del síndrome metabólico y, por ende, de enfermedad cardiovascular.

Se estima que en la actualidad el 20% de los niños de Europa tienen sobrepeso; paralelamente, un amplio porcentaje de individuos jóvenes tiene síndrome metabólico (SM). Este está presente en alrededor del 25% de los niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad. El SM, recuerdan los autores, se caracteriza por la presencia de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión, dislipidemia y obesidad central; todos ellos representan factores de riesgo cardiovascular y de aparición de diabetes tipo 2. Recientemente se constataron otras anomalías que también parecen ser típicas en el SM, entre ellas, la elevación de los niveles de inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y de la proteína C-reactiva (PCR) y el descenso de la concentración de adiponectina. Estos marcadores parecen reflejar un estado de inflamación subyacente en enfermos con SM.

El PAI-1 es producido por el tejido adiposo, la adiponectina sólo la secretan las células adiposas, y se ha visto que la expresión de ARN mensajero para adiponectina y para PCR se correlaciona inversamente. Por su parte, los niveles circulantes de PAI-1, de adiponectina y de PCR se asocian con obesidad central. Los datos en conjunto sugieren que la conexión entre el SM, la obesidad y la inflamación está dada por la producción anormal de factores que promueven inflamación y trombosis por parte del tejido adiposo. Por ejemplo, se vio que la elevación del PAI-1 se asocia con mayor riesgo de trombosis y de fibrosis; además, el PAI-1 está directamente involucrado en la aparición de resistencia a la insulina y de diabetes tipo 2. Asimismo, en pacientes con enfermedad coronaria y con diabetes se comprueban niveles altos de PCR y de interleuquina (IL) 18, factores que predicen mayor mortalidad cardiovascular. La IL-18 es una citoquina proinflamatoria que se encuentra elevada en las placas de aterosclerosis.

La adiponectina, señalan los autores, es una citoquina específica del tejido adiposo; es una proteína semejante al colágeno con importantes funciones antiaterogénicas, anti-diabéticas y antiinflamatorias. Se ha visto que la adiponectina disminuye la síntesis de citoquinas endógenas, inhibe la proliferación de células del endotelio, disminuye la angiogénesis y aumenta la vasodilatación dependiente del endotelio. Además, incrementa la actividad de la insulina en el hígado e induce la betaoxidación en músculo.

La concentración sérica de adiponectina está reducida en la obesidad, dislipidemia, enfermedad coronaria, diabetes tipo 2 y, en mujeres con obesidad, se correlaciona negativamente con la concentración de PCR y de IL-6. Se considera que los niveles bajos de adiponectina constituyen un marcador de resistencia a la insulina y de mayor riesgo de aparición de diabetes tipo 2. Además, en trabajos realizados en la India, Japón y Corea, la menor concentración de adiponectina se relacionó con el SM. Diversos estudios mostraron niveles altos de marcadores de inflamación y reducción de la adiponectina en niños con obesidad.

En este artículo, los autores comparan la prevalencia de diversos factores de riesgo en niños y adolescentes obesos con SM y sin él.

Materiales y métodos

Entre 2003 y 2004 se incluyeron 162 niños y adolescentes de raza blanca. Todos presentaban un índice de masa corporal (IMC) ajustado por edad y sexo por encima del percentilo 97, una situación que –según las planillas de referencia en Italia– define obesidad. Los pacientes tenían entre 9 y 18 años. Mediante un cuestionario particular se conoció el antecedente familiar de obesidad y de diabetes y el peso al nacer. Todos los participantes fueron sometidos a una prueba de sobrecarga con glucosa oral (1.75 g/kg hasta un máximo de 75 g de glucosa). Después de 30 y de 120 minutos se tomaron muestras de sangre para la determinación de la concentración plasmática de glucosa y de insulina y para establecer el grado de tolerancia a la glucosa, según criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). También se efectuaron análisis para conocer el perfil de lípidos y la concentración de ácido úrico, de fibrinógeno, PCR, antígeno PAI-1 e IL-18. Se determinó la presión arterial y diversos parámetros antropométricos; el desarrollo puberal se estableció según los criterios de Tanner.

En todos los participantes se estudió el índice de excreción de albúmina en orina de 24 horas. La presencia de SM se estableció según los criterios de la OMS y por aquellos específicos para la niñez (la normalidad se consideró en relación con el sexo, la edad y el origen étnico). Se consideró que los niños y adolescentes presentaron SM cuando se detectó resistencia a la insulina, hiperglucemia, alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG), hiperglucemia o diabetes y 2 o más de los siguientes parámetros: obesidad, en función de un IMC y de circunferencia de cintura iguales o por encima del percentilo 97 para controles; dislipidemia (colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad [HDLc] igual o por debajo del percentilo 5 o triglicéridos igual o por encima del percentilo 95); hipertensión (presión arterial igual

o por encima del percentilo 95) y microalbuminuria (índice de excreción de albúmina de 20 a 200 $\mu\text{g}/\text{min}$). Todos los pacientes evaluados reunieron el primer criterio. La resistencia a la insulina se determinó con el modelo de la homeostasis (HOMA-IR), corregido según el estadio Tanner (el HOMA-IR se modifica en la niñez en relación con el estadio puberal).

Resultados

El 48%, 5.1%, 1.2% y 0.6% de los 162 enfermos evaluados presentó resistencia a la insulina, ATG, hiperglucemia en ayunas y diabetes tipo 2, respectivamente. El 48% tenía dislipidemia, el 8% presentaba hipertensión, el 11% mostró microalbuminuria y el 25% reunió criterios de SM.

Los varones fueron más obesos que las niñas y tuvieron concentración más alta de ácido úrico; también presentaron niveles más bajos de adiponectina. Este último parámetro se mantuvo significativamente más bajo en los varones respecto de las niñas a lo largo de toda la maduración sexual; no difirió en ningún sexo según el estadio Tanner. La magnitud de resistencia a la insulina y la presencia de otros marcadores de inflamación fueron similares en pacientes de ambos sexos. No se detectaron diferencias entre los niveles de adiponectina, PAI-1, IL-18, PCR, fibrinógeno o ácido úrico entre pacientes independientemente del antecedente familiar de obesidad o diabetes.

Los niños y adolescentes obesos con SM tuvieron mayor IMC pero fueron semejantes en términos de edad, peso al nacer, prevalencia de varones e historia familiar de diabetes. Los pacientes con SM tuvieron niveles más altos de ácido úrico, de PAI-1 y de IL-18; en cambio presentaron una concentración más baja de adiponectina, aun después del ajuste según el IMC. La concentración de PCR y de fibrinógeno fue similar en los dos grupos.

En el modelo univariado, todos los marcadores de la inflamación (con excepción de la IL-18) se correlacionaron con el grado de obesidad; en cambio ninguno se asoció con el peso al nacer. El ácido úrico se relacionó con la edad ($r = 0.219$, $p < 0.01$). Los niveles de adiponectina, ácido úrico y de PAI-1 se correlacionaron significativamente entre sí; no ocurrió lo mismo entre la adiponectina, la PCR y la concentración de IL-18. La PCR sólo se asoció con el IMC ($p = 0.244$, $p < 0.01$); por el contrario, los niveles de IL-18 no se correlacionaron con ninguna variable.

En el análisis de regresión logística, los pacientes con niveles de adiponectina igual o por debajo del valor promedio presentaron un *odds ratio* (OR) ajustado por edad y por sexo de SM significativamente más alto que los enfermos con niveles más elevados. Los pacientes con ácido úrico y PAI-1 igual o por encima de los valores promedio también presentaron un OR ajustado por edad y sexo significativamente mayor de SM. El OR ajustado por edad y sexo de tener SM por cada desviación estándar en la disminución de adiponectina fue de 6.70, $p < 0.0001$), mientras que el OR por cada incremento de PAI-1 y de ácido úrico fue de 2.02 ($p < 0.01$) y de 2.06 ($p < 0.01$), respectivamente. Por el contrario, la elevación en los niveles de IL-18, PCR y fibrinógeno no se asoció con mayor riesgo de SM.

En el análisis multivariado, sólo la concentración de adiponectina se mantuvo significativamente relacionada con el riesgo de SM ($p < 0.0001$). El área bajo la curva ROC para niveles séricos de adiponectina fue de 0.870 en las niñas y de 0.701 en varones. El mejor umbral para identificar la presencia de SM en niñas fue de 8.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, con una sensibilidad del 77% y una especificidad del 79%; en varones fue de 8.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 57%.

Discusión

Se considera que la inflamación crónica es un factor subyacente en la aparición de resistencia a la insulina, de SM y de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. En este trabajo se confirma que en niños obesos con SM hay inflamación de bajo grado. Los pacientes con SM tuvieron niveles significativamente más altos de PAI-1, de IL-18 y de ácido úrico y concentración sustancialmente más baja de adiponectina. Este último parámetro fue el único que se correlacionó con todos los componentes del SM y que se asoció significativamente con la mayoría de los marcadores de inflamación. La adiponectina fue

un factor independiente de riesgo de SM. En este estudio no se observaron diferencias importantes en los niveles de adiponectina según la edad y la pubertad, un hallazgo distinto de lo informado en un trabajo previo que demostró que la concentración de adiponectina disminuye progresivamente con la maduración puberal, en varones delgados.

En este trabajo, un nivel de corte de 8 $\mu\text{g/ml}$ predijo con mayor sensibilidad y especificidad la posibilidad de SM, especialmente en las mujeres. Aunque en la investigación se incluyó un pequeño número de participantes, en un estudio previo se encontró que valores de adiponectina de 9 $\mu\text{g/ml}$ se asociaban con un aumento de casi 11 veces en el riesgo de aparición de SM. Por lo tanto, la concentración de adiponectina de 8 a 9 $\mu\text{g/ml}$ podría identificar correctamente a los pacientes con mayor riesgo de SM. La relación negativa entre los niveles de adiponectina y de PAI-1 coincide con lo observado en pacientes con angina estable y con el hecho de que, en ratones, la deficiencia de PAI-1 confiere protección. Los hallazgos en relación con el ácido úrico confirman la conocida asociación de este factor con todos los componentes del síndrome metabólico, en niños y en adultos. En cambio, la IL-18, la PCR y el fibrinógeno no parecerían ser factores de riesgo de SM. En conclusión, afirman los autores, el SM se asocia en los niños obesos –al igual que en adultos– con inflamación sistémica crónica que contribuiría con la aparición del síndrome y con el incremento de varios factores que participan en la aterosclerosis. La concentración de adiponectina sería el mejor indicador de SM y de riesgo cardiovascular en niños con obesidad.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/dat051/07124005.htm

12 - Obesidad y Enfermedad Vascular

Lawlor D, Lean M, Sattar N

University of Bristol, Bristol; University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido

[Obesity and Vascular Disease]

BMJ 333(7577):1060-1063, Nov 2006

La obesidad tiene efectos a largo plazo sobre la enfermedad cardiovascular, el accidente cerebrovascular y probablemente sobre la disminución cognitiva.

La obesidad tiene un amplio impacto sobre la enfermedad vascular ya que es la causa principal del síndrome metabólico y además es un factor de riesgo de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, otras alteraciones vasculares y declinación de la función cognitiva.

Síndrome metabólico

Se considera síndrome metabólico a la suma de factores de riesgo coronario, aparentemente relacionados por un proceso fisiopatológico en común, entre los que se incluyen la intolerancia a la glucosa, la dislipidemia y la hipertensión arterial. Quienes lo padecen pueden presentar estos factores en distinto orden, con diferente intensidad y a diversas edades, pero se sabe que el aumento de peso favorece su aparición. La resistencia periférica a la insulina coadyuva con todos estos factores de riesgo y con otros como la obesidad, particularmente la acumulación de grasa intraabdominal, de la que se considera la principal causa. Asimismo, contribuye la exposición ambiental a lo largo de la vida a dietas ricas en grasas, escasa actividad física tanto en la niñez como en la edad adulta y otros factores relacionados con un escaso desarrollo intrauterino.

Puesto que tanto la Organización Mundial de la Salud como el *American Treatment Panel III* y la *International Diabetes Federation* han elaborado diferentes definiciones del síndrome

metabólico, su diagnóstico para identificar aquellas personas que se beneficiarían con intervenciones tendientes a mejorar su salud cardiovascular resulta problemático. Esto se debe a que las distintas definiciones utilizan umbrales arbitrarios para los factores de riesgo que, además, en su mayoría se asocian linealmente con la enfermedad cardiovascular.

La combinación requerida de varios factores de riesgo conduciría a que no se realice el diagnóstico del síndrome en algunos individuos que se hallan en riesgo de enfermedad cardiovascular. Esto quedó ejemplificado en un estudio británico llevado a cabo en mujeres de 60 a 79 años, en el cual se observaron asociaciones débiles y similares de las 3 definiciones de síndrome metabólico con la enfermedad coronaria, pero una mucho más fuerte con la hipertensión. Debido a que esta última es frecuente en este grupo de edad, su efecto absoluto sobre la enfermedad coronaria resulta elevado, no así el del síndrome metabólico. Sin embargo, en este estudio la obesidad no resultó un factor predictivo importante.

Otras investigaciones no encontraron una relación entre el índice de masa corporal y la enfermedad coronaria en ancianos, probablemente debido a que estos individuos presentan mayor pérdida de tejido muscular magro que de grasa a medida que avanzan en edad. Por lo tanto, la reducción en la incidencia de la enfermedad coronaria en las personas mayores se logra más bien con un buen control y manejo de la hipertensión arterial que a través del diagnóstico y tratamiento del síndrome metabólico. No obstante, este síndrome puede ser un potente factor predictivo en individuos más jóvenes (< 50 años) con enfermedad coronaria temprana. Por lo tanto, es necesario crear puntajes de predicción de riesgo más sofisticados para ser utilizados en la práctica clínica, si bien muchos médicos dedicados a la atención primaria ya utilizan programas de computación para estimar el puntaje de riesgo de Framingham.

Si bien la obesidad (fundamentalmente la acumulación de grasa intraabdominal), la resistencia a la insulina, los factores de riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular están todos asociados entre sí, probablemente los modelos predictivos de enfermedad cardiovascular difieran de aquellos que predicen diabetes tipo 2, ya que algunos factores de riesgo son específicos para una enfermedad pero no para la otra. Por ejemplo, el nivel elevado de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad es un factor específico de riesgo cardiovascular, en tanto que el síndrome metabólico resulta un predictor más fuerte de diabetes tipo 2 y no tanto de enfermedad cardiovascular.

Sesgos potenciales y variables de confusión

Existen 3 posibles fuentes de sesgo que podrían subestimar el efecto de la obesidad sobre la aparición de la enfermedad vascular. En primer término, dado que los individuos con enfermedad cardiovascular empiezan a perder peso antes de que se produzca el diagnóstico, la causalidad inversa podría explicar los hallazgos sin validez o poco convincentes. Segundo, debido a que el hábito de fumar se asocia con un menor índice de masa corporal, las personas categorizadas como de bajo peso o con peso normal serán sobrerrepresentadas por los individuos que fuman. Fumar incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular y puede enmascarar el efecto del sobrepeso y la obesidad sobre la evolución de la enfermedad cardiovascular. Por último, los pacientes con elevado riesgo de enfermedad cardiovascular pueden perder peso en forma intencional, lo que debiera ser tenido en cuenta al momento de diseñar el estudio ya que puede resultar en una subestimación del verdadero efecto de la obesidad sobre el riesgo de enfermedad.

Insuficiencia cardíaca

El sobrepeso y la obesidad se asocian con hipertrofia y dilatación del ventrículo izquierdo, precursores conocidos de la insuficiencia cardíaca.

En el estudio Framingham se observó que la incidencia de insuficiencia cardíaca aumentaba con el incremento gradual del índice de masa corporal, duplicándose el riesgo en los

individuos obesos. Este incremento no fue explicado por otros factores como hipertensión arterial, hipercolesterolemia o diabetes, que antes se suponía que mediaban los efectos de la obesidad. Solamente esta última fue responsable del 11% de los casos de insuficiencia cardíaca en varones y del 14% en las mujeres.

Accidente cerebrovascular

Varios estudios prospectivos de cohorte demostraron una significativa asociación entre los índices de masa corporal elevados y el riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos moderados o graves. El efecto se ve atenuado cuando se realiza el ajuste por factores de riesgo como hipertensión, hipercolesterolemia e intolerancia a la glucosa, aunque esto no debe interpretarse como que la obesidad no se halla relacionada en forma causal con el riesgo de accidente cardiovascular.

Se tiene menor conocimiento acerca del efecto de la obesidad sobre el accidente cerebrovascular hemorrágico, si bien un estudio prospectivo de cohorte coreano realizado en hombres demostró una asociación lineal entre el índice de masa corporal y el accidente cerebrovascular isquémico y una asociación en forma de "J" con los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos. Por lo tanto, los individuos con un índice de masa corporal por encima de 22 o 23 se encuentran en riesgo de padecer las diferentes formas clínicas de accidentes cerebrovasculares.

Deterioro cognitivo

Un estudio prospectivo reciente realizado en más de 10 000 individuos en quienes se midió el peso, la altura y el espesor del pliegue cutáneo subescapular y del tríceps entre 1964 y 1973 permitió comprobar que aquellos sujetos con sobrepeso u obesidad se hallaban en mayor riesgo de padecer demencia. Los autores de este estudio también encontraron una asociación lineal positiva entre ambos espesores de los pliegues cutáneos y la demencia. Estas asociaciones persistieron luego de realizar ajustes por las variables de confusión (edad, sexo, raza, estado civil, hábito de fumar, alcoholismo y nivel educativo) y potenciales factores de mediación (hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia y accidente cerebrovascular).

La asociación observada podría tener su explicación en la mayor frecuencia de visitas al médico que realizan los pacientes obesos. Sería útil repetir el estudio con todos los miembros de la cohorte para evaluar si esta asociación entre demencia y obesidad puede verse reproducida. Los autores sugieren que la obesidad podría aumentar el riesgo de demencia a través de sus efectos sobre la diabetes y enfermedad coronaria y mediante un efecto directo sobre la degeneración neuronal.

En resumen, existe información clara que señala que la obesidad tiene un amplio impacto sobre el aparato cardiovascular que excede la enfermedad coronaria; los adultos jóvenes obesos se hallan en riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular y, probablemente, de demencia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat051/07123008.htm

13 - Niveles de Glucemia al Ingreso y Mortalidad en Pacientes no Diabéticos Internados por Insuficiencia Cardíaca

Barsheshet A, Garty M, Leor J y colaboradores

Sheba Medical Center, Tel Hashomer; Rabin Medical Center, Petah Tiqva, Israel

[Admission Blood Glucose Level and Mortality among Hospitalized Nondiabetic Patients with Heart Failure]

Archives of Internal Medicine 166(15):1613-1619, Ago 2006

Un nivel elevado de glucemia de ingreso se asocia con aumento de la mortalidad intrahospitalaria y a 60 días en pacientes no diabéticos internados por insuficiencia cardíaca.

En los pacientes con enfermedades graves y con infarto agudo de miocardio (IAM), tanto diabéticos como no diabéticos, se observa una asociación entre la hiperglucemia y la mala evolución.

La diabetes (DBT) es un predictor independiente de evolución adversa en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). No obstante, aún se desconoce la importancia de detectar la hiperglucemia en los pacientes no diabéticos con IC. Por ello, los autores realizaron una investigación para examinar las consecuencias de la hiperglucemia en los pacientes no diabéticos internados por IC y su papel como marcador pronóstico en estos casos.

Pacientes y métodos

Los niveles de glucemia al ingreso y las características de los pacientes fueron tomados de la base de datos del *Heart Failure Survey in Israel* (HFSIS). Este estudio, realizado entre marzo y abril de 2003, incluyó 4 102 pacientes con diagnóstico de exacerbación de IC crónica (ICC), IC aguda (ICA) o ICC internados en los departamentos de medicina interna y cardiología de 25 hospitales públicos de Israel.

Los criterios para el diagnóstico de IC fueron: síntomas de IC en reposo o durante el ejercicio y datos objetivos de disfunción cardíaca en reposo. El diagnóstico de ICA o de exacerbación de la ICC fue realizado por el médico sobre la base de los antecedentes, la presentación clínica, respuesta al tratamiento para IC, radiografía de tórax, ecocardiografía, estudios con radionucleidos, cateterismo cardíaco y la evolución durante la internación. Los datos relevantes se registraron en formularios estructurados.

De un total de 4 102 pacientes, 2 314 fueron internados debido a ICA o exacerbación de la ICC. Se excluyó a los pacientes con ICC estable internados por causas no cardiovasculares. De estos 2 314 pacientes, 52% presentaban diabetes mellitus (DM), por lo que fueron excluidos del estudio. Por lo tanto, el análisis final incluyó 1 122 pacientes.

Los niveles de glucemia al ingreso fueron los obtenidos mediante la primera prueba de glucemia en el día de la internación, de acuerdo con los registros médicos. La DM fue definida por uno de los siguientes criterios: antecedente de DM obtenido de registros médicos, nivel de glucemia al ingreso (GI) ≥ 200 mg/dl o empleo de antidiabéticos al ingresar o en el momento del alta.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se determinó mediante ecocardiografía. Los datos sobre FEVI se registraron sólo en caso de haber realizado la ecocardiografía hasta un año antes o durante la internación. La FEVI fue clasificada en normal ($\geq 50\%$), levemente alterada (40% a 49%), moderadamente alterada (30% a 39%) y gravemente alterada ($< 30\%$). De 811 pacientes con datos de FEVI, en



Información adicional en www.siicsalud.com; otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

62% la ecocardiografía se realizó durante la internación.

El criterio principal de valoración del estudio fue la mortalidad por todas las causas, que se obtuvo durante el seguimiento.

Resultados

Características de los pacientes

En total, 1 122 pacientes no diabéticos internados por ICA o exacerbación de la ICC fueron divididos en terciles de acuerdo con sus niveles de Gl. Como resultado, se incluyeron 370 pacientes en el primer tercio, 376 en el segundo y 376 en el tercero. Los valores de Gl en el primer tercio variaron entre 84 y 97 mg/dl (media 92 mg/dl); en el segundo, entre 108 y 121 mg/dl (113 mg/dl), y en el tercero, entre 136 y 162 mg/dl (147 mg/dl).

En los tres subgrupos, la edad, el sexo y la proporción de pacientes con enfermedad cardíaca isquémica eran similares. En los pacientes con niveles de Gl en el segundo y el tercer tercio, la prevalencia de hipertensión, dislipidemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica fue más frecuente. La frecuencia cardíaca de ingreso y el número de pacientes con IAM fueron mayores en los pacientes con niveles de Gl en el tercer tercio. El empleo de estatinas antes de la internación fue más frecuente en los pacientes con niveles de Gl elevados.

En el momento del alta hospitalaria, la prescripción de diuréticos, bloqueantes cálcicos y bloqueantes alfa fue similar entre los tres terciles de glucemia. No obstante, el empleo de estatinas fue significativamente superior en los pacientes con altos niveles de Gl: 23.1% para el primer tercio, 36.6% para el segundo y 37.1% para el tercero ($p < 0.001$). Los pacientes en el segundo y el tercer tercio tendieron a hacer un mayor empleo de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o de bloqueantes de los receptores de la angiotensina (61.9%, 67% y 68.1%, respectivamente) y de betabloqueantes (53.2%, 58.7% y 54.3%, en igual orden) ($p = 0.30$). De acuerdo con los criterios de inclusión, no se administraron antihipertensivos al ingresar ni en el momento del alta hospitalaria.

Relación entre el nivel de la Gl y la mortalidad

El análisis univariado mostró que la mortalidad intrahospitalaria fue 2 veces mayor en los pacientes con niveles de Gl en el tercer tercio (7.2%) en comparación con los que estaban en el primero (4%) y en el segundo tercio (3%) ($p = 0.02$). La mortalidad a los 60 días resultó 35% mayor en los del tercer tercio (15.5%) en comparación con los del primero (11.4%) y el segundo tercio (10.7%) de Gl ($p = 0.1$). El *odds ratio* (OR) ajustado para la mortalidad a 60 días fue 2.64 (intervalo de confianza del 95% [IC]: 1.27-5.91; $p = 0.01$) en el tercer tercio en comparación con el primero. El índice de riesgo (*hazard ratio* [HR]) ajustado para mortalidad a 60 días fue 1.52 (IC: 1.01-2.29; $p = 0.047$) en el tercer tercio en comparación con el primero. La mortalidad a 6 meses y a un año resultó similar en los pacientes en los tres terciles de Gl.

Los predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria fueron: niveles de Gl, edad, clases funcionales III y IV de la NYHA, niveles de creatinina de ingreso y presión sistólica < 115 mm Hg. Los predictores independientes de mortalidad a 60 días fueron: edad, sexo femenino, clases funcionales III y IV de la *New York Heart Association* (NYHA), niveles de creatinina al ingreso, presión sistólica < 115 mm Hg, natriemia < 136 mg/dl, hemoglobinemia < 10 g/dl y frecuencia cardíaca. Los predictores independientes de mortalidad a un año fueron: edad, clases funcionales III y IV de la NYHA, niveles de creatinina al ingreso y presión sistólica < 115 mm Hg. La clase de fracción de eyección fue un predictor independiente de mortalidad a un año pero no de mortalidad a corto plazo. El incremento de 18 mg/dl de glucemia se asoció con un incremento del 31% de la mortalidad intrahospitalaria (OR ajustado: 1.31) y de 12% de la mortalidad a 60 días (HR ajustado, 1.12).

Luego de la exclusión de 315 pacientes con IC en el contexto de IAM, la asociación entre el nivel de Gl y la mortalidad intrahospitalaria y a 60 días se mantuvo significativa: 35% (OR ajustado: 1.35) y 14% (HR ajustado: 1.14), respectivamente. En 811 pacientes con datos sobre la FEVI se observó una

asociación similar. Luego del ajuste para la clase de FEVI, los niveles elevados de Gl se asociaron con mayor mortalidad a corto plazo. El riesgo de mortalidad aumentó con cada elevación de 18 mg/dl de la Gl: 37% para la mortalidad intrahospitalaria (OR ajustado: 1.37) y 12% para la mortalidad a 60 días (HR ajustado: 1.12).

Discusión

El hallazgo principal de esta investigación señala que un nivel elevado de Gl se asocia con el aumento de la mortalidad intrahospitalaria y a 60 días en los pacientes no diabéticos internados por IC. Esta asociación es independiente de los factores de riesgo tradicionales de evolución adversa de la IC, como la edad, nivel de hemoglobina, función renal y clase funcional de la IC.

Este hallazgo respecto del nivel de Gl podría tener consecuencias clínicas como potencial marcador para la estratificación temprana del riesgo y la detección de un subgrupo de pacientes de alto riesgo internados por IC.

Varios estudios mostraron una asociación entre la hiperglucemia y la mortalidad en pacientes no diabéticos con IAM o enfermedad cardíaca isquémica. En el presente trabajo, sus autores observaron que los niveles de Gl elevados se asocian con aumento de la mortalidad a corto plazo en pacientes con IAM o sin él. Además, este estudio es uno de los primeros en informar la posible asociación entre los niveles de Gl y la mala evolución en pacientes no diabéticos con IC.

Los niveles de Gl elevados podrían ser un marcador de los pacientes de alto riesgo con respuesta excesiva al estrés mediada por la activación del sistema neurohormonal, en particular, cortisol y catecolaminas. El deterioro de la función miocárdica conduce a la activación de sistemas compensatorios neurohormonales. El grado de activación del sistema nervioso simpático es proporcional a la gravedad de la disfunción ventricular y al grado de IC. Además, la activación de este sistema aumenta la resistencia a la insulina, disminuye la secreción pancreática de insulina e incrementa la síntesis hepática de glucosa por estímulo de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis.

La hiperglucemia puede contribuir a la exacerbación de la IC por diversos mecanismos. En primer lugar, inhibe la síntesis de óxido nítrico y aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno en células endoteliales y musculares lisas vasculares, con deterioro de la función endotelial. Además, puede ser un marcador del déficit de insulina, que se asocia con aumento de la lipólisis y de la circulación de ácidos grasos libres que son tóxicos para el miocardio isquémico. Por otra parte, la hiperglucemia afecta la expresión y la función de la bomba de calcio del retículo sarcoplásmico y la matriz extracelular; ambos conducen a la alteración de la relajación y al aumento de la rigidez ventricular, que exacerban la disfunción diastólica independientemente de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Por último, la hiperglucemia incrementa el riesgo de trombosis dependiente de las plaquetas y puede acelerar la aterosclerosis.

Los autores señalan que las futuras investigaciones podrán determinar si la hiperglucemia es un marcador o la causa de la evolución adversa de la IC y si el control glucémico temprano estricto puede mejorar la supervivencia de estos pacientes no diabéticos de alto riesgo.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dato052/07308005.htm