



**Mi Universidad**

**LIBRO**

*Nutrición en obesidad y síndrome metabólico*

*Licenciatura en Nutrición*

*6° Cuatrimestre*

*Mayo-agosto*

---

## Marco Estratégico de Referencia

---

### Antecedentes históricos

Nuestra Universidad tiene sus antecedentes de formación en el año de 1979 con el inicio de actividades de la normal de educadoras “Edgar Robledo Santiago”, que en su momento marcó un nuevo rumbo para la educación de Comitán y del estado de Chiapas. Nuestra escuela fue fundada por el Profesor Manuel Albores Salazar con la idea de traer educación a Comitán, ya que esto representaba una forma de apoyar a muchas familias de la región para que siguieran estudiando.

En el año 1984 inicia actividades el CBTiS Moctezuma Ilhuicamina, que fue el primer bachillerato tecnológico particular del estado de Chiapas, manteniendo con esto la visión en grande de traer educación a nuestro municipio, esta institución fue creada para que la gente que trabajaba por la mañana tuviera la opción de estudiar por las tardes.

La Maestra Martha Ruth Alcázar Mellanes es la madre de los tres integrantes de la familia Albores Alcázar que se fueron integrando poco a poco a la escuela formada por su padre, el Profesor Manuel Albores Salazar; Víctor Manuel Albores Alcázar en julio de 1996 como chofer de transporte escolar, Karla Fabiola Albores Alcázar se integró en la docencia en 1998, Martha Patricia Albores Alcázar en el departamento de cobranza en 1999.

En el año 2002, Víctor Manuel Albores Alcázar formó el Grupo Educativo Albores Alcázar S.C. para darle un nuevo rumbo y sentido empresarial al negocio familiar y en el año 2004 funda la Universidad Del Sureste.

La formación de nuestra Universidad se da principalmente porque en Comitán y en toda la región no existía una verdadera oferta Educativa, por lo que se veía urgente la creación de una institución de Educación superior, pero que estuviera a la altura de las exigencias de los

jóvenes que tenían intención de seguir estudiando o de los profesionistas para seguir preparándose a través de estudios de posgrado.

Nuestra Universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en Puericultura, contando con dos grupos de cuarenta alumnos cada uno. En el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera Comitán – Tzimol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el corporativo UDS, este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y educativos de los diferentes campus, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca.

## **Misión**

Satisfacer la necesidad de Educación que promueva el espíritu emprendedor, aplicando altos estándares de calidad académica, que propicien el desarrollo de nuestros alumnos, Profesores, colaboradores y la sociedad, a través de la incorporación de tecnologías en el proceso de enseñanza-aprendizaje.

## **Visión**

Ser la mejor oferta académica en cada región de influencia, y a través de nuestra plataforma virtual tener una cobertura global, con un crecimiento sostenible y las ofertas académicas innovadoras con pertinencia para la sociedad.

## Valores

- Disciplina
- Honestidad
- Equidad
- Libertad

## Escudo



El escudo del Grupo Educativo Albores Alcázar S.C. está constituido por tres líneas curvas que nacen de izquierda a derecha formando los escalones al éxito. En la parte superior está situado un cuadro motivo de la abstracción de la forma de un libro abierto.

## Eslogan

“Mi Universidad”

## ALBORES



Es nuestra mascota, un Jaguar. Su piel es negra y se distingue por ser líder, trabaja en equipo y obtiene lo que desea. El ímpetu, extremo valor y fortaleza son los rasgos que distinguen.

---

## Nutrición en obesidad y síndrome metabólico

---

### Objetivo de la materia:

1. Adquirir conocimientos teóricos y prácticos para tener una visión general y crítica de la Nutrición
2. Adquirir la formación científica básica en Nutrición.
3. Conocer y comprender los fundamentos del metabolismo de los nutrientes, para tener una visión integrada del mismo
4. Comprender cómo adaptar la alimentación en las diferentes etapas de la vida para evitar patologías asociadas a una incorrecta Nutrición
5. Entender el tratamiento dietético en diferentes patologías.

### Criterios de evaluación:

No	Concepto	Porcentaje
1	Trabajos Escritos	10%
2	Actividades web escolar	20%
3	Actividades Áulicas	20%
4	Examen	50%
<b>Total de Criterios de evaluación</b>		<b>100%</b>

## **Contenido.**

### **UNIDAD I**

#### **Síndrome metabólico.**

- 1.1. Introducción al síndrome metabólico: Concepto y significado.
- 1.2. Fisiopatología y criterios diagnósticos
- 1.3. Epidemiología.
- 1.4. Síndrome metabólico en la infancia y adolescencia
- 1.5. Resistencia insulínica y riesgo cardiovascular
- 1.6. Obesidad.

### **UNIDAD 2**

#### **DIABETES MELLITUS**

- 2.1 Concepto, etiopatogenia y fisiopatología de la diabetes.
- 2.2 Epidemiología y complicaciones.
- 2.3 Diagnóstico y tratamiento.
- 2.4 Diabetes y enfermedad cardiovascular.
- 2.5 Hipertensión Arterial.

### **Unidad 3**

#### **Dislipidemia.**

- 3.1 Metabolismo lipídico y fisiopatología.
- 3.2 Alteraciones del perfil lipídico y enfermedad cardiovascular.
- 3.3 Síndrome de apnea del sueño.
- 3.4 Síndrome de ovario poliquístico
- 3.5 Hepatopatía no-alcohólica (hígado graso)
- 3.6 Hipogonadismo masculino de inicio tardío (déficit de testosterona)

### **Unidad 4**

#### **RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL**

---

- 4.1 Factores de riesgo cardiovascular emergentes.
- 4.2 Influencias psicológicas de la enfermedad cardio metabólica.
- 4.3 Psicopatología y síndrome metabólico.
- 4.4 Enfermedad mental y síndrome metabólico.

## UNIDAD I

### SÍNDROME METABÓLICO

#### 1.1 Introducción al síndrome metabólico: Concepto y significado.

El síndrome metabólico está constituido por un conjunto de alteraciones como: obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial, hiperglucemia, y se acompaña de un estado protrombótico y proinflamatorio. La Federación Internacional de Diabetes propuso una nueva definición donde la obesidad abdominal, determinada por el perímetro de la cintura es el principal parámetro. Esta medición sencilla y barata cambia de acuerdo a los grupos étnicos.

El síndrome metabólico se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI, ya que se asocia a un incremento cinco veces mayor en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y en 2-3 veces la prevalencia de enfermedad cardiovascular. En esta revisión se analiza la historia natural de la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad abdominal como factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y la asociación entre obesidad y otros factores de riesgo, sin olvidar la importancia de la adiposidad intrabdominal como factor de riesgo independiente. Se describe la historia natural del síndrome metabólico; como detectar pacientes con riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y si hay alguna manera de prevenir o retrasar la aparición de diabetes mellitus tipo 2.

Por último, de manera detallada se describe cual es el tratamiento actual de los pacientes con síndrome metabólico y la utilidad de los nuevos medicamentos como los inhibidores del sistema endocanabinoide para el manejo de los múltiples factores de riesgo cardiometabólico que presentan estos pacientes.

Hace más de 250 años, el médico y anatomista italiano Morgagni identificó una asociación entre obesidad visceral, hipertensión arterial, aterosclerosis, altos niveles de ácido úrico en la

sangre y frecuentes trastornos respiratorios durante el sueño [Crepaldi G, 2006]. Posteriormente, el italiano Nicolae Paulescu (1920) describió: "con mayor frecuencia, los obesos se vuelven glicosúricos, como si las dos afecciones representaran dos fases consecuentes del mismo proceso patológico". El Español, Marañón (1927) destacó que la hipertensión arterial y la obesidad constituyen una etapa de prediabetes, y subrayó que la alimentación sana es esencial para prevenir y tratar estas enfermedades. El Francés, Vague (1947) identificó que el exceso de tejido adiposo en la parte superior del cuerpo se asociaba frecuentemente con diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares. Después, Moga Orha (1970) apoyó la idea de una estrecha relación entre los componentes que realmente constituyen el SM con las enfermedades cardiovasculares. Durante la década de 1970, Cerami descubrió que el aumento crónico del nivel de glucosa representa el principal detonador en el proceso químico de fabricación de los productos finales de glicosilación, "que están involucrados en los procesos de envejecimiento por las reacciones químicas entre la glucosa y las proteínas moleculares de la célula"

Un gran paso hacia la construcción del concepto del SM, fue realizado por el estadounidense Reaven en 1988, destacando la asociación de diabetes, obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial por su asociación patógena con la insulino-resistencia periférica, llamándole "síndrome X" [Reaven G, 1989]. Sucesivamente, Zimmet y Serjentson hablan del "síndrome de plus X" haciendo énfasis en la asociación con hiperuricemia, sedentarismo y vejez. El síndrome "X" genera altos grados de radicales libres, que son tóxicos para la célula, causando un envejecimiento prematuro debido a que el nivel de glucosa en la sangre tiende a aumentar con la edad, estimulando el envejecimiento por unión a las proteínas [Milici, 2010]. El concepto moderno del SM comenzó en 1988 con Reaven, postulando que la resistencia a la insulina (RI) era la causa de intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, aumento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y alta presión sanguínea. Sin embargo, veinte años más tarde, la RI se ha postulado para convertirse en el SM. Aunque la etiología del síndrome es incierta, las hipótesis fuertes implican la adiposidad central, la resistencia a la insulina y la inflamación de bajo grado.

## 1.2 Fisiopatología y criterios diagnósticos.

Uno de los sustentos de la existencia del SM como entidad clínica es una patogenia común para la mayoría de los casos, si bien esto no constituye una condición *sine qua non* para el diagnóstico de SM<sup>4</sup>.

Inicialmente se consideró al SM como la expresión fenotípica de la resistencia a la insulina (RI). Ésta corresponde a una respuesta subnormal del organismo a la acción insulínica en los tejidos periféricos. Secundario a la RI, las células  $\beta$  pancreáticas aumentan su secreción de insulina compensatoriamente, produciendo hiperinsulinemia, la cual se pensó era responsable de muchos de los fenómenos encontrados en el SM<sup>20,21</sup>.

Actualmente, la visión fisiopatológica del SM ha cambiado, racionalizando y justificando nuevas intervenciones terapéuticas. Los principales conceptos en la patogenia del SM son:

A. Considerar a la obesidad como el eje central patogénico del SM y a la RI como una consecuencia de ésta. B. Reconocer al adipocito como una célula inflamatoria y directamente contribuyente a la génesis del SM. C. Considerar los efectos biológicos no clásicos de la insulina, que explican muchas de las alteraciones observadas en el SM.

A. *Obesidad y síndrome metabólico.* El tejido adiposo en los obesos es insulinoresistente, lo que eleva los ácidos grasos libres (AGL) en el plasma. Éstos tienen un efecto directo en los órganos diana de la insulina, como hígado y músculo, mediante acciones específicas que bloquean la señalización intracelular del receptor de insulina<sup>22</sup>. Este fenómeno, conocido como lipo-toxicidad, sería responsable de la RI en estos órganos y la falta de regulación pancreática a la glicemia elevada<sup>23,24</sup>. Además, los AGL serían capaces de aumentar el estrés oxidativo, el ambiente proinflamatorio sistémico y disminuir la reactividad vascular<sup>24</sup>. Los AGL, a través de la inhibición de la acción insulínica, determinan una supresión insuficiente de

la lipasa hormonosensible del adipocito, mayor incremento de AGL y auto perpetuación del ciclo.

En los pacientes con SM el tejido adiposo es de predominio central, asociado a mayor cantidad de grasa visceral comparado con la distribución periférica de ésta. Los adipocitos de la grasa visceral son metabólicamente más activos, liberando mayor cantidad de AGL<sup>26</sup> y citoquinas inflamatorias que drenan directamente al hígado a través de la circulación portal.

*B. El adipocito como célula inflamatoria.* El estado proinflamatorio asociado a la obesidad (y por tanto al SM) se explica por la presencia de células inflamatorias entre las células adipocitarias y por la actividad inflamatoria propia de los adipocitos. Se ha observado un aumento de moléculas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ), inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-I), interleuquina 6 y leptina y disminución de la adiponectina<sup>28</sup>, las cuales tienen la capacidad de modular reacciones inflamatorias, trombóticas y vasoactivas.

El efecto de las citoquinas inflamatorias sobre la sensibilidad insulínica es conocido. El FNT- $\alpha$  produce una fosforilación anormal del sustrato del receptor de la insulina (IRS), que a su vez produce una nueva fosforilación en un sitio incorrecto del receptor de insulina (serina en lugar de tirosina) y con esto una alteración en su transducción<sup>29</sup>. El mecanismo por el cual las citoquinas inflamatorias alteran la fosforilación normal del receptor de insulina es mediante la activación de "Suppressor of cytokine signalling 3" (SOCS-3), una proteína capaz de interferir con dicha fosforilación y también degradar al IRS<sup>30</sup>.

La adiponectina es una citoquina antiinflamatoria producida exclusivamente por los adipocitos. Es capaz de aumentar la sensibilidad a la insulina e inhibir varios pasos en el proceso inflamatorio. También disminuiría la producción hepática de glucosa y la lipólisis. La disminución de adiponectina se asocia, en modelos experimentales y clínicos, con SM y progresión de enfermedad cardiovascular<sup>31</sup>.

Los alimentos también se han involucrado con el estado proinflamatorio asociado a la obesidad. Aijada y cols<sup>32</sup> mostraron que la ingesta de un menú de comida rápida era capaz de producir un estado proinflamatorio a través de la activación del factor nuclear kappa B (FN-

kB). Esto mismo se ha repetido al realizar una infusión intravenosa de triglicéridos en sujetos sanos<sup>28</sup>. Desde este punto de vista, parece razonable plantear que una disminución en la ingesta calórica podría disminuir el estado proinflamatorio y de estrés oxidativo:

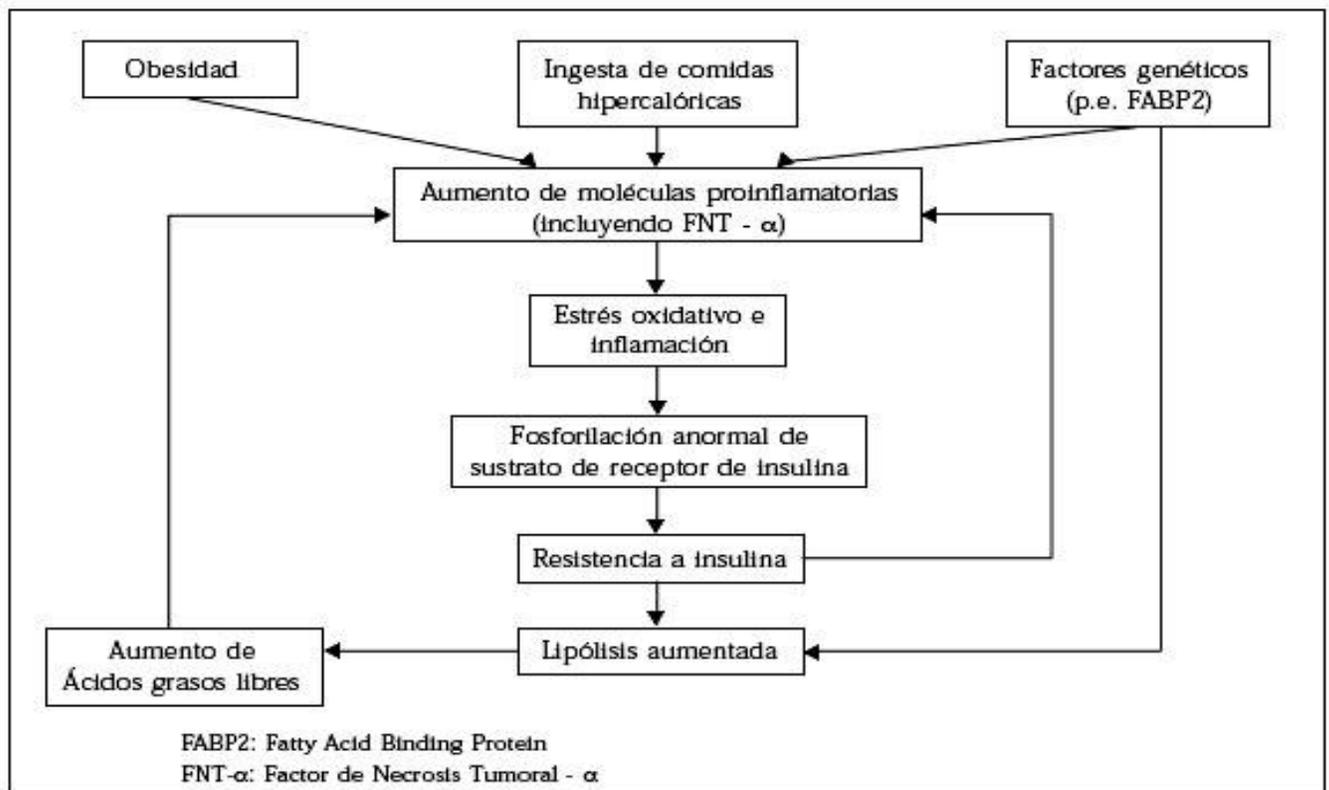


Figura 1. Hipótesis inflamatoria del Síndrome Metabólico. Adaptado de la referencia 22.

C. *Efectos no clásicos de la insulina.* La insulina posee efectos vasodilatadores, antitrombóticos, antiinflamatorios, antioxidantes y natriuréticos, los que se verían alterados en caso de RI<sup>22</sup>. Estos efectos explican algunas de las alteraciones observadas en el SM, especialmente en cuanto al mayor riesgo atero-trombótico. Así, la RI se transforma en un estado capaz de determinar un mayor riesgo de eventos cardiovasculares *per se* y no sólo asociado a los FRCV independientes. Las consecuencias sistémicas de la RI determinan un aumento de las especies reactivas de oxígeno y disminución de la actividad del óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). Esto se acompaña de aumentos a nivel local y sistémico en endotelina y angiotensina, potentes moléculas vasoconstrictoras e inflamatorias, que también están

involucradas en la generación de estrés oxidativo<sup>34</sup>. Lo anterior conduce a un estado inflamatorio crónico en la pared vascular y a disfunción endotelial, que finalmente determinará la aterosclerosis y el eventual episodio agudo de la placa.

*D. Factores genéticos.* Explicarían la RI en individuos no obesos, poblaciones asiáticas y parientes directos de personas diabéticas. El polimorfismo de la "Fatty Acid Binding Protein 2" (FABP2) es uno de los genes candidatos que han sido asociados con RI y obesidad<sup>36</sup>. Esta proteína participa en el transporte de ácidos grasos de cadena larga a nivel intestinal. Los portadores de un alelo específico (Thr54) en FABP2 tienen el doble de afinidad por ácidos grasos de cadena larga que aquellos con la forma nativa, lo cual podría llevar a un aumento de los AGL en la circulación con la consecuente lipotoxicidad.

*E. Rol de los PPAR (Receptor del proliferador peroxisomal activado).* Los PPAR son receptores intracelulares capaces de modular el funcionamiento de los órganos metabólicamente activos. Existen 3 tipos de PPAR ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ). Los PPAR  $\gamma$  son esenciales para la diferenciación y proliferación normal de los adipocitos, como también para el almacenamiento de los ácidos grasos en ellos. Son capaces de aumentar la síntesis de adiponectina y de evitar la salida de AGL a la circulación<sup>37</sup>. No está clara la regulación endógena de los PPAR  $\gamma$ , pero su modulación mediante agonistas puede determinar una disminución de la RI y, con esto, una mejoría en el SM.

### **1.3 Epidemiología**

América Latina (AL) tiene una población de casi 550 millones de habitantes y se espera un incremento del 14% en los próximos 10 años. Aunque no hay datos de todos los países latinoamericanos, las prevalencias de SM encontradas en los estudios que se han hecho son consistentes entre países y dependen de la definición que se usó, de los rangos de edad seleccionados, de la proporción hombres/mujeres y del tipo de población (urbana, rural, aborigen).

En términos generales puede afirmarse que una de cada tres ó cuatro personas mayores de 20 años, cumple criterios para diagnóstico de SM, según cual sea la definición empleada (IDF,

ATP III con cintura asiática ó latinoamericana). La prevalencia aumenta con la edad, es un poco más frecuente en mujeres y se ha incrementado en la última década. Este comportamiento epidémico puede ser explicado por la participación de diversos factores como son la raza, malnutrición materno infantil, cambio en el estilo de vida incluyendo el proceso de urbanización, envejecimiento de la población y un mayor número de casos en la población joven.

#### **1.4 Síndrome metabólico en la infancia y adolescencia**

Se ha descrito la estrecha relación del síndrome metabólico con la edad (fundamentalmente entre los 60 y 69 años), el sexo femenino y el peso (a mayor peso, mayor riesgo de padecer síndrome metabólico)<sup>8</sup> y su manifestación como un problema multifactorial que combina factores ambientales y genéticos.

Dentro de los factores ambientales, los llamados hábitos y estilos de vida tienen una función determinante. El estilo de vida es un modo de vida individual que se relaciona directamente con el síndrome metabólico: la actividad física y los hábitos de alimentación, referidos a la dieta con altos componentes de productos ricos en grasa saturada, muy hipercalóricos y elaborados con apenas productos naturales, vinculado a la disminución de la actividad física y el sedentarismo que proporcionan en niños y jóvenes largas estancias frente a la televisión, la computación y los videojuegos.<sup>9,10</sup> En particular, la población infantil y juvenil parece ser la más afectada;<sup>11-13</sup> se informa una prevalencia cada vez más elevada del síndrome metabólico en estos grupos de edad.

Otros factores asociados con un incremento del riesgo para presentar la referida afección son: estado posmenopáusico, el tabaco y una historia familiar de síndrome metabólico. Los factores genéticos podrían explicar el elevado porcentaje de variabilidad con el que se presenta.<sup>14</sup>

La hipótesis más aceptada y una de la más fuertemente apoyada por estudios prospectivos es la que sitúa a la obesidad y a la insulinorresistencia como factores principales en su etiología;

las que se encuentran, por otra parte, estrechamente vinculadas. Los resultados mostraron que la insulinemia fue mayor en aquellos niños que posteriormente desarrollaron el síndrome, y sugieren la idea de que la insulinorresistencia precede a la aparición del mismo durante la infancia. La relativa contribución de ambos factores en el riesgo a desarrollar un síndrome metabólico en la edad adulta queda demostrada en cuanto los niños que presentan un índice de masa corporal (IMC) o una insulinemia por encima del 175 tienen una posibilidad de 3 veces mayor respectivamente de desarrollarlo.<sup>15</sup> Como vemos la obesidad estaba más fuertemente relacionada con él que la insulinorresistencia. Quedan, sin embargo, por responder por qué algunos niños obesos desarrollan el síndrome y otros no.

Estudios longitudinales sugieren que la obesidad infantil después de los 3 años de edad se asocia a un mayor riesgo de obesidad en la edad adulta, con un aumento de la morbilidad y mortalidad debido a la persistencia de los trastornos metabólicos asociados.<sup>16</sup>

El desarrollo de síndrome metabólico en la población joven repercute directamente en la calidad de vida del adulto. La identificación precoz de factores de riesgo en edades tempranas podría representar un primer paso en la prevención de futuras complicaciones.<sup>17</sup>

El mecanismo central involucrado en el desarrollo de este síndrome es un defecto en los receptores intracelulares de la insulina.<sup>18</sup> De hecho, la insulinorresistencia se considera en gran medida la responsable de las alteraciones presentes en el síndrome metabólico, entre estos los aumentos de presión arterial y de la producción de VLDL y triglicéridos.<sup>19</sup>

La insulinorresistencia se caracteriza por una respuesta defectuosa o anormal a la acción de la insulina (endógena y exógena) en los diversos tejidos periféricos, por lo que, a pesar de niveles fisiológicos, los procesos habitualmente regulados por ella no pueden llevarse a cabo. La insulina es la principal reguladora de los mecanismos de homeostasis de la glucosa y los lípidos, y constituye una hormona anabólica. Disminuye la glucemia, de manera que reduce la gluconeogénesis y glucogenólisis hepática y facilita la entrada de esta al interior del músculo estriado y del adipocito. También aumenta la síntesis de triglicéridos a nivel hepático y en el tejido adiposo, de manera que disminuye la lipólisis a dichos niveles.<sup>20</sup> Es importante señalar

que la sensibilidad a la insulina es muy variable en sujetos sanos en función de la edad, el peso, la distribución de la grasa corporal, diferentes estados fisiológicos (pubertad, gestación, puerperio y envejecimiento), el tipo de dieta, actividad física, momento del día y otros factores desconocidos.

## **1.5 Resistencia insulínica y riesgo cardiovascular**

Hace 15 años, Reaven describió la asociación entre hiperinsulinemia y enfermedad cardiovascular (ECV). Estos pacientes presentaban lo que denominó síndrome X, formado por un conjunto de alteraciones patológicas, destacando entre ellas la intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y una dislipidemia caracterizada por Hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol de HDL (C-HDL). En los últimos años, este síndrome ha recibido diversas denominaciones, siendo la más aceptada la de síndrome metabólico. Se le han agregado otros atributos: obesidad vísceroabdominal, aumento de lipoproteínas LDL pequeñas y densas, hiperuricemia, aumento del factor inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y del fibrinógeno, hiperandrogenismo y ovario poliquístico en mujeres en edad fértil, hígado graso con estrato-hepatitis no alcohólica, marcadores proinflamatorios y de disfunción endotelial (1,2) En la actualidad, podemos definir el síndrome metabólico como una condición patológica asociada a resistencia a la insulina e hiperinsulinemia que presenta un alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

La resistencia a la insulina se define como una condición caracterizada por una menor actividad biológica de la hormona que se expresa en sus diferentes acciones metabólicas, siendo la más evidente en el metabolismo de la glucosa. Esto se manifiesta en órganos y tejidos como el hígado, tejido adiposo y muscular y también en el endotelio. Un cierto grado de resistencia a la insulina es fisiológica durante la pubertad, en el embarazo y con el envejecimiento, siendo normalmente compensada por una mayor secreción de insulina por las células beta del páncreas.

La resistencia a la insulina patológica puede ser secundaria a defectos del receptor de insulina o por trastornos de su acción a nivel post-receptor. Las mutaciones del receptor (se han descrito más de 30 a nivel de sus subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ ) son muy severas, muy poco frecuentes y a veces incompatibles con la edad adulta. En la gran mayoría de los pacientes que tienen resistencia a la insulina, hay defectos a nivel post-receptor derivados de alteraciones genéticas, que son múltiples (sustrato del receptor de insulina-I -IRS1, proteinkinasa, glicógeno sintetasa, etc), cuya expresión clínica es favorecida por la concurrencia de factores ambientales, entre los que destaca la obesidad tóracoabdominal.

El sedentarismo, tabaquismo, algunos medicamentos (diuréticos, betabloqueadores, progestágenos, corticoides) también facilitan la resistencia a la insulina. La obesidad es el principal factor patogénico y más del 80% de los obesos son insulino-resistentes. La expansión de los adipocitos viscerales modifica su actividad endocrino-metabólica con aumento de secreción y niveles plasmáticos de ácidos grasos libres (AGL), del factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) y otras citoquinas pro-inflamatorias y disminución de la adiponectina. Los AGL generan resistencia a la insulina en el músculo al promover la fosforilación del IRS-1 en posición serina (en vez de en tirosina), lo que se traduce en menor traslocación de los transportadores de glucosa -GLUT4- dependientes de la fosfatidilinositol-3- kinasa. La menor utilización de la glucosa a nivel de adipocitos y células musculares, junto a una mayor producción hepática, por neoglucogenia, son la causa de la hiperglicemia y de la hiperinsulinemia compensadora.

La resistencia a la insulina se asocia significativamente a reconocidos factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, la hipertensión arterial, la dislipidemia aterogénica y otros factores relacionados a la disfunción endotelial. La resistencia a la insulina es el defecto más importante en la patogenia de la intolerancia a la glucosa y de la diabetes mellitus tipo 2. Cuando la célula beta claudica en compensar la resistencia con hiperinsulinemia, se desarrolla la hiperglicemia postprandial y, posteriormente, la hiperglicemia de ayuno. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia preceden por años a la aparición de la diabetes en una condición

que se puede considerar como prediabetes y que clínicamente ya se puede diagnosticar como síndrome metabólico.

Esta dislipidemia, llamada dislipidemia aterogénica, se explica por un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos (por la mayor disponibilidad de AGL e hiperinsulinemia), mayor secreción de lipoproteínas VLDL y mayor catabolismo de las HDL con aumento de la excreción renal de apoAI. Por una mayor actividad de la enzima intravascular Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP), las VLDL reciben colesterol esterificado desde las LDL y desde las HDL, transfiriéndoles, a su vez, triglicéridos. Las HDL y las LDL ricas en triglicéridos son sustrato de la lipasa intravascular hepática aumentando el catabolismo de las HDL, mientras las LDL se transforman en partículas más pequeñas y densas. Estas LDL pequeñas y densas son más aterogénicas porque son más susceptibles a la oxidación, siendo especialmente captadas por los receptores SR-AI de los macrófagos del espacio subendotelial, generando una respuesta inflamatoria a medida que se transforman en células espumosas cargadas de colesterol.

Además, la resistencia a la insulina reduce la actividad de la lipasa lipoproteica intravascular, reduciendo la remoción de IDL y remanentes de quilomicrones, que también son lipoproteínas aterogénicas. En los últimos años, ha habido una extensa investigación sobre los efectos moleculares asociados a la resistencia a la insulina en la célula endotelial. Estos son múltiples y complejos, pero en conjunto producen un estado pro-inflamatorio y pro-trombótico que explicarían el incremento en el riesgo cardiovascular. Un elemento importante sería el aumento del estrés oxidativo por mayor producción de especies reactivas de oxígeno debido a la mayor oferta de AGL y de glucosa (cuando hay hiperglicemia), directamente o a través de la activación de factores de transcripción (Protein Kinasa C, MAP kinasas). La mayor actividad del factor nuclear NFkB (por disminución de su inhibidor) produce una mayor expresión de decenas de genes pro-inflamatorios. Como consecuencia de ello, se producen múltiples cambios, como alteraciones del tono y flujo vascular (menor actividad del óxido nítrico sintetasa –eNOS-, aumento de la endotelina-I), aumento de moléculas de adhesión (VCAM-I, ICAM-I), mayor permeabilidad vascular.

## 1.6 Obesidad

Analizando la evolución del fenómeno de la obesidad en México se puede constatar que históricamente, el principal problema de salud relacionado con la nutrición hasta principios y mediados del siglo pasado, era la desnutrición. En el año de 1946, Federico Gómez en su artículo “Desnutrición” reconoce que toda la diversidad de los síndromes referidos anteriormente eran grados de un mismo padecimiento de etiología variada y que actualmente se le denomina Desnutrición.

Nuevos estudios han documentado que en México, la desnutrición continua siendo un problema de salud pública ya que se encuentra entre las primeras cinco causas de mortalidad infantil, aunada a esto, otros trabajos revelan que la obesidad en México, va en franco ascenso. Lo anterior se constata con los datos de la Encuesta Nacional de Nutrición (ENNU) que en 1988 se presentó, y en la cual se señalaban prevalencias de sobrepeso y obesidad de 10.2 por ciento y 14.6 por ciento en las mujeres de edad reproductiva. Diez años más tarde, la Encuesta Nacional de Nutrición de 1999, mostró datos del 30.6 por ciento y 21.2 por ciento respectivamente para el mismo grupo.

En la Encuesta Nacional de salud 2000 registró que en mujeres de 20 a 59 años, la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue de 36.1 por ciento y 28.1 por ciento y en los hombres del mismo grupo etéreo de 40.9 por ciento y 18.6 por ciento siendo una cifra alarmante y poco probable de minimizar sino se toma con compromiso.

Comparando estos datos con el contexto internacional se observó que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres de nuestro país, se encuentra entre las más elevadas del mundo, siendo esto preocupante dada la estrecha relación de estas condiciones con las enfermedades crónicas-degenerativas y delimitando la cantidad de habitantes jóvenes ya que nuestra tabla poblacional actual esta mediada en su totalidad por personas adultas y la parte más estrecha se encuentran las personas menores de 14 años.

Esta situación que presenta nuestro país la presenta Carlos Guerra en su artículo Antecedentes Históricos Sociales de la Obesidad en México del año 2006, donde se le ha relacionado con cambios demográficos. Antes la población rural del país era del 75 al 80 por ciento del total y la urbana era solo del 20 al 25 por ciento. Para la mitad del siglo XX estas condiciones se habían invertido y cuando mucho el 20 por ciento de los habitantes del país actualmente viven en zonas rurales, este fenómeno se le denomina transición demográfica. Otros factores asociados son la adopción de estilos de vida poco saludables y los acelerados procesos de urbanización en los últimos años, coincidiendo con modificaciones con el perfil epidemiológico y de los patrones alimentarios; advirtiéndose que el incremento de la obesidad tiende a desplazarse hacia los grupos con nivel socioeconómico bajo.

El sobrepeso y la obesidad son una acumulación anormal o excesiva de grasa en el cuerpo que se corresponde con un aumento de peso corporal. El IMC, indicador simple de la relación entre el peso y la talla, se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. La OMS establece que un IMC igual o superior a 25 kg/m<sup>2</sup> expresa sobrepeso y que cuando es igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup> determina obesidad. La obesidad es la enfermedad metabólica más frecuente del mundo desarrollado, más de 1.100 millones de personas superan su peso saludable. Su prevalencia no cesa de aumentar, habiéndose estimado que el aumento de IMC medio ha sido de 0,4 kg/m<sup>2</sup> por cada década desde 1980.

La obesidad está considerada una enfermedad que origina problemas de morbilidad y mortalidad específicas, como el síndrome metabólico que es el conjunto de 3 o más de las siguientes alteraciones.

- Circunferencia de cintura mayor a 102 cm en los varones y a 88 cm en las mujeres,
- Triglicéridos séricos mayor de 150 mg/dL,
- Colesterol total mayor a 200 mg/dl,
- Concentración de lipoproteína de alta densidad inferior a 40 mg/dl en varones y 50 mg/dl en mujeres.
- Presión arterial de 135/85 mm HG
- Intolerancia a la glucosa con niveles de glucemia de 110 mg/dl o superior y Resistencia a la insulina.

Las causas más frecuentes de mortalidad en individuos que presentan un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, se asocia con las enfermedades anteriormente citadas, pero en la actualidad los problemas relacionados con la infertilidad en edad reproductiva en ambos géneros, este factor se sitúa dentro de las complicaciones en las personas con IMC >30 kg/m<sup>2</sup>.

A largo plazo la obesidad tanto en hombres como mujeres se ha determinado que es más frecuente y tiene un efecto negativo en la función reproductiva femenina, la asociación más frecuente es el hiperandrogenismo en mujeres debido a que el tejido adiposo es un sitio activo de producción y metabolismo de esteroides. La sintomatología o signos que experimentan las mujeres con obesidad son hirsutismo, ciclos anovulatorios, amenorrea, disminución de la fertilidad, menarca temprana o tardía y menopausia temprana e infertilidad.

La obesidad en hombre se relaciona con oligoesperma, impotencia y niveles bajos de testosterona, siendo aspectos que debilitan la reproducción sexual y la demografía se ve alterada por la alta incidencia de obesidad y sus consecuencias.

### **Clasificación y cuantificación.**

La estrategia más utilizada para la clasificación de la obesidad es el Índice de Masa Corporal de Quetelet (IMC), o la relación de peso en kilogramos/altura en m<sup>2</sup> del individuo. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce como sobrepeso todo IMC por arriba de 25kg/m<sup>2</sup> y subclasifican a la obesidad en tres clases:

1. Sobrepeso se considera el exceso de grasa subcutánea independiente de la zona de acumulación. IMC  $\geq$  25- 29m<sup>2</sup>.
2. Obesidad tipo I se considera al exceso de masa corporal o porcentaje de grasa independientemente del sitio de acumulación. IMC  $\geq$ 30- 34.9m<sup>2</sup>.
3. Obesidad tipo II, se dice que es el exceso de grasa subcutánea en el tronco y el abdomen (androide).IMC  $\geq$  35- 39.9 kg/m<sup>2</sup>.
4. Obesidad tipo III, exceso de grasa abdominal visceral y exceso de grasa en la región glútea y femoral (Ginecoide). IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>.

El rango entre 20 - 24.9kg/m<sup>2</sup> es normal y coincide con la menor incidencia de mortalidad, los riesgos comienzan a incrementarse a partir de un IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup> y un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> entra de lleno en el ámbito de la obesidad con toda su cohorte de complicaciones.

La distribución de la adiposidad corporal con predominio en el tronco y de segmento superior del cuerpo se relaciona con mayor riesgo de hipertensión arterial sistémica, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo II, hiperlipidemia e hiperinsulinismo y problemas de relacionados con la fertilidad.

Además de la clasificación por IMC, también existe una asociación con la representación de los valores de perímetro de cintura iguales o mayores a los considerados como valores de riesgo. Las cifras normales y saludables de la cintura en hombres es de  $\leq 102$  cm y para las mujeres  $\leq 88$  cm, una circunferencia de cintura superior a estas cifras, predisponen al individuo a riesgos similares al de un IMC mayor de 25 Kg/m<sup>2</sup>.

## **Etiología.**

La obesidad se produce por el resultado de un desbalance energético, una alteración mantenida bien por aumento de la ingesta o por reducción del gasto energético, este exceso conduce al progresivo aumento de la grasa corporal y la obesidad, la situación se agrava cuando el gasto energético disminuye por falta de ejercicio físico, disminución del metabolismo basal, de la termogénesis o por la combinación de todos los anteriores. Existen en la actualidad 2 divisiones de la obesidad de clasifica en primaria determinada por una causa específica o ingesta elevada e inadecuada y la obesidad secundaria que se deriva de una patología o situación por la que cursa un individuo.

## **Obesidad primaria.**

La etiología de la obesidad primaria se puede ver como un desequilibrio de energía requerida y la energía gastada, es decir, aparece cuando existe un balance energético positivo, siendo que el tejido adiposo es el único tejido del cuerpo que puede cambiar su tamaño tras haber alcanzado la edad adulta, con capacidad de aumentar el volumen y el número de celular, dependiendo de la necesidad de almacenar energía. La obesidad puede entenderse desde la perspectiva del desequilibrio entre el aporte de grasas y la oxidación lipídica, como resultado de un desbalance graso.

### **Obesidad secundaria.**

La obesidad secundaria se asocia al acumulo de grasa corporal excesivo procedentes de factores genéticos, hipotalámicos, también se asocia a endocrinopatías, los pacientes que presentan un insulinoma pueden desarrollar una obesidad, la secreción aumentada de cortisol (hipersecreción corticoadrenal) puede asociarse a la obesidad. Asimismo el hipotiroidismo no tratado se asocia a un aumento de peso debido especialmente al aumento de agua corporal en forma de edemas, el síndrome de ovarios poliquístico puede cursar, junto con los trastornos menstruales e hirsutismo, con una obesidad concomitante.

En condiciones normales, a medida que se consume un alimento, este se va haciendo menos placentero. Este descenso se conoce como saciedad sensorial específica, y se asocia a una tendencia a elegir otros alimentos durante la comida. La alimentación excesiva se refiere al consumo de dietas ricas en energía y con escasos nutrientes; la cantidad de alimento puede no ser excesiva pero sí lo es en su contenido calórico.

El depósito de grasa más aterogénico del cuerpo se encuentra alrededor de las vísceras, dicho como grasa visceral es un factor de riesgo para Síndrome de ovario poliquístico y problemas hormonales tanto en hombres como mujeres. Hoy en día sabemos que cuando se sobrepasa esa capacidad máxima de almacenamiento o se alteran los mecanismos que los regulan, bien por condicionamiento genético o inducido por el cambio ambiental, la misma dieta propicia además de obesidad situaciones metabólicas desfavorables.

## Componentes del peso corporal.

El peso corporal se describe por la composición, utilizándose 2 compartimientos que divide el cuerpo en masa grasa, comprendiendo toda la grasa incluida la del encéfalo, esqueleto y tejido adiposo, y el otro compartimiento es la masa sin grasa, que se divide en agua, proteínas y componentes minerales y se utiliza como sinónimo de masa corporal magra, siendo esta la parte del cuerpo que no tiene tejido adiposo, y está formada por los músculos esqueléticos, agua, los huesos y una pequeña cantidad de grasa esencial de los órganos internos, la medula ósea y tejido nervioso.

La masa corporal magra, se considera como el principal determinante del metabolismo basal (MB), por tanto, una disminución del tejido magro puede dificultar el proceso de adelgazamiento. Los estudios sobre la composición del exceso de peso ganado muestran que la masa corporal magra del cuerpo representa una media del 29 por ciento del exceso de peso en las personas obesas.

La grasa del cuerpo se divide en esencial o almacenada. La grasa esencial, se considera que es la necesaria para el funcionamiento fisiológico normal, se encuentra en pequeñas cantidades en la medula ósea, el corazón, pulmones, el hígado, el bazo, los riñones, los músculos y los tejidos ricos en lípidos del sistema nervioso. En el varón, alrededor de 3 por ciento de la grasa es esencial; en la mujer es mayor, alrededor del 12 por ciento, ya que también se incluye en la mujer grasa corporal sexual específica de las mamas, la pelvis y los muslos.

La principal reserva de energía del cuerpo es la grasa almacenada en forma de triglicéridos en los depósitos formados en el tejido adiposo. Procedente de la dieta, llegan al hígado formando parte de los quilomicrones y es la enzima lipoproteína lipasa (LPL) la que los extrae de la sangre, esta enzima hidroliza los triglicéridos a ácidos grasos libres y glicerina. La glicerina sigue hasta el hígado, mientras que los ácidos grasos penetran en los adipocitos, donde son reesterificados a triglicéridos.

Cuando otras células los necesitan, vuelven a ser hidrolizados a ácidos grasos y glicerina gracias a la acción de la lipasa sensible a las hormonas de la célula, y son liberados para que entren a la circulación. Esta grasa almacenada se acumula bajo la piel y alrededor de los órganos internos para protegerlos de los traumatismos, el exceso de grasa y proteínas de la dieta se convierte también en ácidos grasos en el hígado a través de un proceso llamado lipogénesis.

Los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo en forma de grasa constituyen la mayor reserva energética del organismo, también actúa como un órgano endocrino liberador de hormonas a la sangre en respuesta a estímulos extracelulares y cambios metabólicos, actuando en tejidos diana como cerebro, hígado, células beta pancreáticas o músculo esquelético, con la finalidad de adaptar el almacenaje de energía a las necesidades, modulando la ingesta, secreción y acción de la insulina y el gasto energético. Se considera que la mayoría de los depósitos de grasa son prescindibles, pero la cantidad también está determinada ya que el exceso de la misma causa complicaciones en el individuo.

La obesidad se produce por el resultado de un desbalance energético, una alteración mantenida bien por aumento de la ingesta o por reducción del gasto energético, podría contribuir al desarrollo y mantenimiento de la obesidad, esta patología aumenta la morbilidad y mortalidad como resultados de diversas patologías asociadas, tales como enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, apnea del sueño, enfermedades gastrointestinales, artrosis y cáncer e infertilidad en ambos géneros.

Se ve mediada por factores genéticos se encuentran modulados por factores de comportamiento y una marcada influencia del ambiente, constituyendo un arquetipo de la herencia multifactorial. Cuanto mayor es el número de genes anómalos o de susceptibilidad que presente el paciente, este se encontrará más alejado de la normalidad por lo que su patología será más grave o más precoz.

Los sistemas reguladores neuroquímicos, los depósitos de grasa corporal, la masa proteica, las hormonas y factores pos ingestión intervienen en la regulación de la ingesta y el peso corporal, se indica que la regulación se produce tanto a corto como a largo plazo.

La regulación a corto plazo controla el consumo de alimentos entre comida y comida, y están relacionados sobre todo con los factores que controlan el hambre, el apetito, y la saciedad.

La regulación a largo plazo depende de la disponibilidad de los depósitos adiposos y las respuestas hormonales, e interviene un mecanismo de retroalimentación que consiste en que, cuando se altera la composición normal del cuerpo, si la persona adelgaza, la masa adiposa libera una señal de tipo proteico.

Estas proteínas, liberadas por los adipocitos hacia el torrente sanguíneo, actúan como moléculas de señalización y reciben el nombre de adipocitocinas.

El hipotálamo es la estructura más importante y conocida del Sistema Nervioso Central en relación al control de la ingesta alimentaria, por lo que cualquier alteración en las estructuras nerviosas que gobiernan la ingesta, bien a través de la saciedad o el hambre, pueden conducir a la obesidad.

Los neurotransmisores también se ven involucrados con carácter inhibitor o activador, en la modificación de la ingesta alimentaria actuando sobre el hipotálamo a diferentes niveles, por ejemplo la liberación de serotonina, sustancia que actúa favoreciendo la saciedad, asimismo parecen implicados otros neurotransmisores en el control central alimentario como la noraadrenalina, triptófano y dopamina.

Los receptores cefálicos envían información alimentaria vía nerviosa durante la fase de masticación, salivación, deglución e igualmente la de los quimiorreceptores y mecanorreceptores que al distenderse el estómago con la llegada de alimentos, envían asimismo señales que, integradas en el hipotálamo, desencadenan una respuesta de saciedad. La obesidad se ha considerado una enfermedad de inactividad, ligada a un estilo de vida

sedentario, donde puede presentarse la influencia de estados depresivos o ansiedad acompañando en ocasiones de alteraciones en el patrón alimentario del paciente.

El principal determinante de la cantidad de comida es la saciedad, una respuesta a factores endocrinos y neuronales, como la distensión del intestino y la liberación del péptido intestinal colecistocinina (CCK). Estas señales se transmiten al tronco cerebral caudal mediante el nervio vago, en donde se integran diferentes señales para la finalización de las comidas.

El sistema nervioso central regula el balance energético y el peso corporal mediante 3 mecanismos:

- 1) actúa sobre el comportamiento, incluyendo la ingesta y la actividad física.
- 2) efectos sobre el sistema nervioso autónomo, que regula el gasto energético y otros aspectos del metabolismo.
- 3) efectos sobre el sistema neuroendocrino, incluyendo la secreción de hormonas como la hormona del crecimiento, hormona tiroidea, cortisol, insulina y esteroides sexuales.

## **Unidad 2 DIABETES MELLITUS**

### **2.1 Concepto, etiopatogenia y fisiopatología de la diabetes.**

La diabetes mellitus se considerada actualmente un problema de salud pública. Su atención se centra tanto en la prevención, como en mejorar su control, tratamiento y pronóstico. La diabetes, se inicia fisiológicamente como un deterioro celular, puede desarrollar devastadoras complicaciones en los pacientes y producir un impacto socioeconómico importante a nivel mundial, con aumento del costo tanto personal como social, no sólo en su tratamiento sino también en la pérdida de años de vida útil. Varios estudios efectuados en esta década han comprobado que la educación sobre diabetes, enfocada a promover un estilo de vida saludable, reduce el riesgo de complicaciones en el paciente. Más aun, la educación a la población general determina una mayor demanda a las instituciones de salud para la detección precoz y el tratamiento adecuado de la enfermedad.

La diabetes mellitus (DM), comprende a un grupo de enfermedades sistémicas, crónicas, de causa desconocida, con grados variables de predisposición hereditaria y la participación de diversos factores ambientales que afectan al metabolismo intermedio de los carbohidratos, proteínas y grasas, asociadas fisiopatológicamente con una deficiencia en la cantidad, cronología de secreción y/o en la acción de la insulina. Estos defectos traen como consecuencia un estado de hiperglucemia (elevación anormal de la glucemia o glucosa sanguínea).

Recientemente, el Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) han propuesto una nueva clasificación que contempla 4 grupos:

- Diabetes mellitus tipo 1.
- Diabetes mellitus tipo 2.
- Otros tipos específicos de diabetes.
- Diabetes mellitus gestacional.

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia secundaria a un defecto absoluto o relativo en la secreción de insulina, que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas, lo que conlleva una afectación microvascular y macrovascular que afecta a diferentes órganos como ojos, riñón, nervios, corazón y vasos.

La diabetes tipo I también denominada diabetes insulino dependiente, es ocasionada por la destrucción de la célula  $\beta$  de los islotes de Langerhans pancreáticos, provocado por alteraciones inmunológicas o de causa desconocida (idiopática). Se caracteriza por su insulino dependencia, constituye el 10% de las DM primarias y suele desarrollarse antes de los 30 años. Tiene un inicio clínico agudo o subagudo con tendencia a la cetosis que puede derivar en cetoacidosis.

La diabetes tipo I (DMI) corresponde a la entidad anteriormente denominada diabetes mellitus insulino dependiente o juvenil, en la que la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas conduce a una deficiencia absoluta de insulina. En la clasificación actual, la DMI se subdivide en dos subtipos: DMI A o autoinmune y DMI B o idiopática.

**DMI A o autoinmune:** enfermedad autoinmune en la que existe una destrucción selectiva de las células  $\beta$  del páncreas mediada por linfocitos T activados en sujetos con haplotipos HLA de predisposición. Después de un período preclínico de duración variable, durante el cual el paciente permanece asintomático, cuando la masa de células productoras de insulina llega a un valor crítico el paciente presenta la sintomatología clásica: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y una progresiva cetosis que puede acabar en cetoacidosis, si no se instaura tratamiento con insulina exógena.

**DMI B o idiopática:** como contraposición a la DMI A, la DMI B engloba a aquellos pacientes con mismas o iguales características, en los que no se encuentran datos de autoinmunidad ni haplotipos HLA de predisposición. Como entidad de reciente descripción se conoce poco de su etiología, evolución y pronóstico

Se describen como diabetes tipo 2 aquellas formas con resistencia insulínica predominante y, eventualmente, una deficiencia relativa de secreción de insulina, de etiología esencialmente desconocida. La causa es, por tanto, una combinación de resistencia a la acción de la insulina (generalmente asociada a obesidad) y una inadecuada respuesta secretora de insulina compensatoria. Intervienen en su aparición factores genéticos y ambientales. Presenta un factor hereditario muy importante y suele desarrollarse después de los 40 años en personas obesas. No existe tendencia a la cetosis y al menos en su inicio, no suele ser dependiente de la insulina. La denominación de Diabetes mellitus no insulino dependiente para hacer referencia a la DM tipo 2, no se recomienda ahora puesto que muchos de estos pacientes acaban precisando la administración de insulina.

Se crea un tercer grupo, llamado “Otros tipos específicos de diabetes” donde se incluyeron los casos cuyo defecto básico es conocido y puede ser identificado. En este se incluyen tipos de diabetes que tienen déficit de insulina por destrucción de las células  $\beta$ , aunque no de causa autoinmune, o casos de diabetes tipo 2 por resistencia a la insulina, por defectos genéticos conocidos.

La diabetes gestacional la definen simplemente por el hecho de aparecer durante el embarazo; A partir de la segunda mitad del embarazo, se produce una mayor secreción de hormonas con acción diabética (lactógeno placentario, estrógenos, progesterona) que aumentan la tendencia a la hiperglucemia, provocando la aparición de diabetes gestacional entre el 2 y el 4% de las gestantes, inicialmente no diabéticas.

Es recomendable la realización de un test de tamiz (Test de O’Sullivan) en gestantes con riesgo moderado y alto (edad superior a 35 años, antecedentes de diabetes gestacional, obesidad, glucosuria, antecedentes familiares de diabetes en primer grado) a las 24-28 semanas de embarazo.

Los criterios para el diagnóstico de la diabetes se han establecido por diferentes sociedades en consenso. <sup>9</sup> En el año 2005, la Sociedad Americana de Diabetes de la misma forma que la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994 estableció lo siguiente:

- Se establece el diagnóstico de diabetes, si cumple cualquiera de los siguientes criterios: Síntomas de diabetes asociados a una medición de glucemia superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) en cualquier momento del día, y sin importancia del tiempo que la separa de una comida. Considerando que la DM puede cursar de forma asintomática o bien presentar los síntomas típicos de la enfermedad (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso).
- Se establece el diagnóstico de glucosa anormal en ayuno, cuando la glucosa plasmática o en suero es  $>110$  mg/dl (6,1 mmol/l) y  $140$  mg/dl (7,8 mmol/l) y  $140$  mg/dl, se efectuará la prueba diagnóstica.

Se establece el diagnóstico de diabetes gestacional, si durante las semanas 24 a 28 del embarazo se presentan dos o más de los siguientes valores: en ayuno >105 mg/dl; después de una carga de glucosa en ayuno de 100 g, valores superiores a 190 mg/dl a la hora poscarga, 165 mg/dl a las dos horas poscarga y 145 mg/dl a las tres horas.

De esta misma forma, se especifican los criterios en los que un individuo asintomático debería realizarse una prueba de glucemia:

- En individuos de 45 o más años, especialmente en los que tengan un índice de masa corporal (IMC) superior a 25. Estas pruebas deberían repetirse cada 3 años.
- En individuos menores de 45 años, si tienen IMC de 25 ó más, y presentan algún factor de riesgo: Pariente en primer grado con diabetes. Físicamente inactivos.

## **2.2 Epidemiología y complicaciones.**

La diabetes es una enfermedad crónico degenerativa, con pronóstico poco favorable entre la población mexicana, pues en ella influyen factores tanto sociales y heredo familiares que pueden favorecer la aparición de este padecimiento en la población. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, a nivel mundial, existen 250 millones de personas con esta enfermedad y considera que más de 300 millones están en riesgo de presentarla; además plantea que 95% del tratamiento de un paciente diabético recae directamente en él.

En México, en 2008 casi 3% de los egresos hospitalarios a nivel nacional fueron debidos a la diabetes mellitus, porcentaje similar al reportado en 2003, cuando se calculó que los costos directos e indirectos de la enfermedad fueron de 100 millones de dólares anuales.

Morbilidad En nuestro país de acuerdo con lo planteado en el Programa Nacional de Salud 2007- 2012, es una enfermedad de muy alta prevalencia entre la población mayor de 20 años, la prevalencia es 8 de cada 100 personas del mismo grupo de edad, incrementándose con la edad, pues después de los 50 años es superior a 20 de cada 100. Además de ser sexta la principal causa de atención médica en consulta externa y una de las principales de hospitalización.

Por otro lado, la tasa de incidencia de diabetes mellitus tipo 2 varía entre 364.95 a 371.55 de 2003 a 2008. Asimismo, durante 2008 el porcentaje de egresos hospitalarios muestra que son las mujeres las más afectadas por este padecimiento con 53.3%, mientras que el 46.7% fueron hombres. Este padecimiento afecta principalmente a la población de 50 a 69 años, que representa casi 50% de los egresos hospitalarios; en este grupo de edad, esta afección, se presenta principalmente entre las mujeres de 60 a 69 años (25.9% de los casos) y en los hombres de 50 a 59 años (25%). Sin embargo, en términos generales afecta en mayor medida a las mujeres.

La tasa de mortalidad observada por diabetes mellitus en 2008 es de 70.9 por cada 100 mil habitantes. Siendo los estados de Distrito Federal (99), Coahuila (87.4), Morelos (84.3), Guanajuato (82.9) y Michoacán (80.4) quienes presentan las mayores tasas de mortalidad por esta afección. Por el contrario, los estados con la menor tasa de mortalidad fueron Quintana Roo (35.7), Chiapas (45), Baja California Sur (51.3), Baja California (51.6) y Sinaloa (56.5).<sup>9</sup> Por otro lado, la tasa de mortalidad observada por sexo, muestra que son las mujeres quienes mueren en mayor medida a causa de diabetes mellitus.

De 2000 a 2008, la mortalidad femenina se ha incrementado en 21.9 casos, al pasar de 51.8 a 73.7 por cada 100 mil mujeres, respectivamente. En cuanto a los hombres, el incremento en la tasa de mortalidad en el mismo periodo es de 25.2 casos, (42.8 en 2000 a 68 en 2008).

Es decir, aunque es mayor la tasa en las mujeres, en los varones el incremento es más rápido. Considerando que para 2008, la esperanza de vida de la población en México fue de 75.1 años, resulta alarmante que casi 7 de cada 10 personas que padecen diabetes mueran antes de cumplir dicha edad. Siendo la población entre 65 a 74 años donde se presenta la mayor proporción (13.7% en la población de 65 a 69 y de 14.5% en el grupo de 70 a 74 años).<sup>10</sup> Finalmente, como resultado de padecer diabetes, existen un sin número de complicaciones; que se relacionan con la defunción del paciente como son: las renales 7 (43.2%), seguida de las complicaciones múltiples (7.3%), la cetoacidosis (4%) y el coma.

## 2.3 Diagnóstico y tratamiento.

La DM es, probablemente, una de las EC en las que la nutrición ha adquirido mayor relevancia. De un lado, por la relación existente entre la sobrealimentación, el sobrepeso y la obesidad y el desarrollo de insulinoresistencia; de otro, por la evolución que han ido sufriendo a lo largo de la historia las recomendaciones nutricionales proporcionadas a los pacientes diabéticos, especialmente restrictivas hasta el advenimiento de la insulinoterapia.

En el tratamiento integral de la DM, la nutrición es un pilar fundamental en tanto que una buena estrategia nutricional contribuye enormemente a la prevención y mejoría del curso clínico de la enfermedad, a la prevención primaria y secundaria de los factores de riesgo CV y de las complicaciones crónicas asociadas a la DM y a mejorar la calidad de vida. De forma paralela al mejor conocimiento sobre la fisiopatología de la enfermedad y a la evolución de las posibilidades terapéuticas, las recomendaciones nutricionales para los pacientes con DM han ido experimentando modificaciones diversas, fundamentalmente en lo que al reparto de macronutrientes se refiere. Así, se ha pasado de unas recomendaciones que aconsejaban una restricción exhaustiva de calorías y de HC a dietas normocalóricas en las que los HC suponen un porcentaje del VCT similar al de una persona sin DM(5). El modelo nutricional al que aproximarnos es, en términos generales, el de la DMe. Las características de la DMe podrían resumirse en los siguientes puntos:

- Los HC son el pilar fundamental, a consumir en forma de legumbres, cereales y frutas. De forma similar, se recomienda un consumo frecuente de verduras. Los frutos secos forman asimismo parte de esta dieta, si bien su consumo, dado el valor calórico, debe ser moderado.
- En lo que respecta a las proteínas se preconiza un consumo moderado de productos cárnicos, siendo preferible el consumo de pescado, incluyendo el pescado azul, y las aves. Se recomienda un consumo moderado de lácteos, sobre todo quesos y yogurt.
- Como fuente de grasa fundamental se prefiere el aceite de oliva.
- Consumo bajo pero regular de vino, en el contexto de las comidas principales.

Los objetivos generales del tratamiento dietético de la DM podrían resumirse en los siguientes:

- Conseguir un estado nutricional adecuado en todos los pacientes con DM, corregir la desnutrición y evitar el desarrollo de complicaciones asociadas en aquellos que la presenten.
- Adaptar el patrón dietético de cada paciente diabético a los objetivos de control glucémicos, a las posibilidades reales de adherencia y a las costumbres culinarias de cada uno, individualizando en la medida de lo posible.
- Mantener la glucemia dentro de los rangos considerados normales la mayor parte del tiempo, evitando el desarrollo de hipo- e hiperglucemias.
- Adaptar la ingesta calórica para lograr un balance energético apropiado para un peso razonable en los adultos así como un crecimiento y desarrollo adecuado en los niños y adolescentes, y en las diferentes etapas de la vida.
- Regular la ingesta de grasas para lograr un perfil lipídico cardiosaludable. • Regular la ingesta de sal para prevenir y/o mejorar el control de la HTA.
- Hacer prevención primaria y secundaria de las complicaciones agudas (hipo- e hiperglucemia, cetoacidosis diabética) y crónicas de la DM (nefropatía diabética).

La combinación óptima será aquella que mejor se adapte a las características de cada paciente, en función de sus preferencias, del perfil lipídico, etc. Independientemente de cómo se haga el reparto de macronutrientes es muy importante que la dieta se ajuste calóricamente a los objetivos de pérdida de peso. De los tres macronutrientes, las recomendaciones relativas a las proteínas son, probablemente, las que menos modificaciones han experimentado.

En las próximas líneas haremos un recorrido por las recomendaciones dietéticas para pacientes diabéticos relativos a macro- y micronutrientes. Hidratos de carbono y fibra Los HC tienen una función esencialmente energética y constituyen la principal fuente de energía en la alimentación, siendo recomendable que aporten en torno al 50-60% del VCT. Una vez

que la insulina pasó a formar parte del tratamiento de la DM, los pacientes diabéticos comenzaron a ingerir HC más libremente.

Fue entonces cuando surgieron conceptos como el de ración de HC, el IG o la CG de los alimentos, con el objetivo de relacionar la cantidad de HC que se tomaban en una comida con la insulina necesaria para evitar la hiperglucemia. El término ración de HC alude a la cantidad de un determinado alimento que contiene 10 g de HC, así, una ración de HC equivale a 20 g de pan, 50 g de patata en crudo o 300 g de berenjena.

Otro concepto interesante sobre los HC es el de IG de un alimento que alude a la capacidad de elevar la glucemia plasmática tras ingerirlo con respecto a un alimento de referencia como la glucosa o el pan blanco. Un alimento rico en HC de bajo IG, como los cereales integrales, eleva en menor grado la glucemia postprandial, y, consecuentemente, la respuesta insulínica de modo que, como resultado, el efecto glucotóxico de la hiperglucemia sobre la célula b pancreática y sobre otros tejidos del organismo también disminuye, lo que se traduce en un mejor control de la DM y por tanto, en una estrategia que puede contribuir a la prevención primaria y secundaria de las complicaciones crónicas clásicamente asociadas a la DM.

Manejar el IG de los alimentos, sin embargo, resultó una práctica engorrosa para los pacientes, pues no hay que olvidar que cada comida se compone de varios alimentos que se interrelacionan entre sí y se puede modificar la respuesta glucémica en función de la velocidad del vaciamiento gástrico o de la técnica de preparación. Ello determinó la aparición de una idea más global que se denominó CG. El concepto de CG de un alimento es quizá más intuitivo, y resulta de multiplicar la cantidad de HC de un alimento por su IG, aproximándose más al verdadero impacto que genera la ingesta de dicho alimento sobre la variabilidad glucémica.

En lo que respecta a la distribución de HC a lo largo del día, las recomendaciones diferirán en función del tipo de tratamiento que tenga el paciente, con antidiabéticos o con insulina y

del esquema de la insulinoterapia, de la AF que realice, de la frecuencia de hipoglucemias, de su horario de comidas, de su horario laboral, etc.

La cantidad o el tipo de fibra a recomendar en el paciente diabético ha sido objeto de numerosos estudios. Su consumo se asocia a modificaciones en la dinámica de absorción de HC y lípidos. En este sentido resulta útil la clasificación de la fibra en función de su solubilidad y fermentabilidad por las bacterias colónicas, características que generalmente van unidas, de forma que un tipo de fibra muy soluble, suele ser además fermentable y al contrario, aunque esta relación sólo se cumple al 100% para la lignina que no es soluble y tampoco es fermentable. Las fibras solubles son aquellas con capacidad para formar geles, hecho que se asocia a un retraso en el vaciamiento gástrico y en una menor absorción de HC y grasas, todo ello, a priori, beneficioso para el paciente diabético (salvo coexistencia de gastroparesia diabética).

Las dietas muy ricas en fibra reducen la glucemia en los pacientes con DMI y 2 y además disminuyen la lipemia y la hiperinsulinemia en los diabéticos tipo 2. Las recomendaciones en torno a la fibra no difieren en el paciente diabético con respecto a la población general (25-30 g/día). Los edulcorantes son aquellas sustancias que añadidas a los alimentos proporcionan un sabor dulce.

Se suelen clasificar en función de su aporte calórico. Los edulcorantes acalóricos aprobados por la FDA son sacarina, aspartamo, sucralosa y acesulfamo potásico. Su consumo es seguro en los pacientes con DM, incluso durante el embarazo siempre que se consuman en cantidades razonables. En principio, no hay ningún tipo de prohibición en torno al consumo de sacarosa o azúcar común como edulcorante si se tiene en cuenta el recuento total de HC del día, procurando ingerirla en una comida principal.

**Proteínas** La IR diaria de proteínas para la población general oscila entre el 10 y el 15% del VCT de la dieta. Los pacientes diabéticos realizan una ingesta similar a la del resto de la población; no siendo frecuente que excedan el 20% del VCT. De esta cantidad, se recomienda que 0,8 g/kg y día se ingieran en forma de proteína de alto VB. Ingestas diarias en

torno al 20-30% del VCT se han asociado a mayor saciedad, pérdida de apetito y disminución de la hiperinsulinemia.

Si bien los efectos a largo plazo de una dieta muy hiperproteica en los pacientes diabéticos no han sido adecuadamente estudiados, no conviene indicar cantidades excesivas, por encima de ese 30%. En los pacientes con alteración de la función renal se recomienda no exceder de 0,8 g por kg de peso y día. Lípidos La ingesta de grasa saturada es la principal responsable de la elevación del colesterol y su potencial capacidad para producir aterogénesis depende del tipo y la cantidad de grasa que contenga el alimento consumido.

Hoy por hoy, no existe evidencia suficiente para desaconsejar el consumo de huevos o marisco en los pacientes diabéticos. En lo que respecta a las grasas trans, estudios observacionales sugieren que su elevado consumo se asocia a mayor riesgo de desarrollar DM2 y, en los sujetos obesos con DM2, producen un aumento de la insulina postprandial. Sobre el perfil lipídico, las grasas trans se asocian a incremento de las cifras de LDLc, reducciones de HDLc y, por tanto, empeoran el perfil de riesgo CV. Están claramente desaconsejadas. Las RD para pacientes con diabetes en lo que respecta a la ingesta de grasas han sufrido modificaciones, al igual que los HC, a lo largo de la historia. El porcentaje del VCT reservado a las grasas no es estanco, y se ajustará en función de los objetivos deseados, de forma que la suma de HC y lípidos no supere el 80% del VCT. Se restringen las grasas saturadas por su potencial aterogénico a < 10% del VCT los AGP se permiten hasta el 10% y el resto se recomiendan en forma de AGM.

Micronutrientes: vitaminas y minerales La mayoría de los pacientes diabéticos de nuestro medio no precisan una suplementación con vitaminas y minerales específica. Situaciones especiales tales como el embarazo, la lactancia, el anciano diabético o determinados patrones alimentarios (vegetarianos, veganos, etc.) pueden requerir una suplementación. Dado el incremento del estrés oxidativo en el paciente diabético, se pensó en un posible papel beneficioso de los antioxidantes, si bien los estudios realizados a este respecto hasta la fecha no han logrado demostrar su efecto protector.

En el caso de la mujer diabética embarazada, se recomienda la suplementación con ácido fólico para la prevención de defectos de cierre del tubo neural como en el resto de las embarazadas. Por tanto, los suplementos de vitaminas y minerales en el paciente diabético se recomiendan sólo cuando esté presente un déficit específico de los mismos. Alimentos especiales para diabéticos En la actualidad se desaconseja el consumo de este tipo de alimentos, que en numerosas ocasiones únicamente difieren del original en la sustitución de la sacarosa por otro HC, como la fructosa, con menor respuesta glucémica pero similar valor calórico. En otras ocasiones, se confunden con los productos light o bajos en calorías, en los que no necesariamente se ha hecho alguna modificación sobre los HC sino fundamentalmente sobre el aporte graso. Se precisa nueva y mayor evidencia científica al respecto.

## **2.4 Diabetes y enfermedad cardiovascular.**

La diabetes mellitus es una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario, no sólo por su elevada frecuencia, sino, sobre todo, por las consecuencias de las complicaciones crónicas que comporta esta enfermedad, el importante papel que desempeña como factor de riesgo de aterosclerosis y de patología cardiovascular. La consideración de todos estos factores y la observación de que el riesgo aumenta con el grado de hiperglucemia han conducido a que la definición de diabetes se haya modificado en los últimos años, reduciéndose el umbral superior de glucemia en ayunas a  $\geq 126$  mg/dl, así como el de normoglucemia, que ha pasado a ser de  $< 110$  mg/dl.

En el caso de individuos genéticamente predispuestos, la obesidad y el sedentarismo conducen a la resistencia a la insulina, estado que precede a la diabetes tipo 2 y que suele acompañarse de otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia, la hipertensión y factores protrombóticos. La frecuente asociación en un mismo individuo de estos factores de riesgo es lo que se denomina el síndrome metabólico. La evidencia clínica de resistencia a la insulina incluye la obesidad abdominal, hipertensión arterial leve, elevación ligera de los triglicéridos (150-250 mg/dl), disminución del colesterol HDL (cHDL), ligera elevación del

colesterol LDL (cLDL) (130-159 mg/dl) y, en algunos casos, hiperglucemia leve (110-126 mg/dl). El reconocimiento de este síndrome es fundamental para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular que constituye la causa de muerte en dos tercios de los pacientes diabéticos. El riesgo de mortalidad de los pacientes diabéticos es el mismo que el de los no diabéticos que han sufrido un infarto de miocardio (alrededor del 20%), y este riesgo se triplica entre aquellos diabéticos que sufren un infarto.

Por esto, no resulta sorprendente que la expectativa de vida de un paciente al que se le diagnostica de diabetes tipo 2 se reduzca en un 30%. Además, cuando contraen una patología cardiovascular, la mortalidad es mucho mayor entre los diabéticos que entre los no diabéticos. Estos datos han llevado a que diversas instituciones científicas, como la American Heart Association, hayan declarado la diabetes como uno de los principales factores de riesgo cardiovasculares. Por otro lado, los pacientes diabéticos tienen una mayor probabilidad de presentar un síndrome coronario agudo o, incluso, muerte súbita de forma silente. Por ello, es esencial detectar la aparición inicial de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. Una de las principales razones del mal pronóstico de los pacientes con diabetes y cardiopatía isquémica es la mayor prevalencia de disfunción ventricular y de insuficiencia cardíaca, lo que ha venido en llamarse la miocardiopatía diabética.

La diabetes aumenta también el riesgo de aterosclerosis carotídea; alrededor del 13% de los pacientes diabéticos de más de 65 años ha sufrido un accidente cardiovascular. La mortalidad por accidente cerebrovascular es casi el triple entre los pacientes diabéticos.

## **2.5 Hipertensión arterial.**

La hipertensión arterial (HTA), es el principal factor de riesgo para los accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca y cardiopatía coronaria en las personas adultas mayores.

La hipertensión tiene remedio y su control logra no solo salvar vidas sino también reducir significativamente las limitaciones funcionales y la discapacidad en las personas de edad. Los estudios epidemiológicos sugieren que una prevalencia entre 50% y 70% de hipertensión en las personas de 60 años de edad y más. Sin embargo, la hipertensión no debe considerarse una consecuencia normal del envejecimiento.

La hipertensión, se define por la presencia de valores de presión arterial superiores a la normalidad: presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg. Sin embargo, en el adulto mayor, algunos autores sugieren cifras de PAS  $\geq 160$  mmHg y PAD  $\geq 90$  mmHg para hipertensión sisto-diastólica.

En el caso de la hipertensión sistólica aislada, se refieren cifras de PAS  $\geq 140$  mmHg con PAD menor de 90 mmHg. Una PAS = 140 - 160 mmHg se considera presión arterial sistólica limítrofe y probablemente requiere tratamiento en los menores de 85 años. Los datos sobre tratamiento antihipertensivo para pacientes mayores de 85 años con este mismo rango son aún inconsistentes. En la fisiopatología de la hipertensión arterial en el adulto mayor, son centrales los cambios en la resistencia vascular periférica para el desarrollo, tanto de la hipertensión esencial como de la hipertensión sistólica aislada. Sin embargo, el fenómeno parece ser multifactorial.

**FACTORES ESTRUCTURALES:** disminución de la distensibilidad de los grandes vasos.

**FACTORES FUNCIONALES:** tono vascular, regulado por factores extrínsecos: • Sodio: la restricción de sal en las personas mayores hace disminuir la PA más que en los individuos jóvenes.

- Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona: existe una menor producción de renina por el riñón envejecido.
- Resistencia Periférica a la Insulina: la hiperinsulinemia favorece la reabsorción renal de sodio y la estimulación del sistema nervioso simpático.
- Sistema Nervioso Autónomo: existe un aumento de noradrenalina circulante, junto con una disminución en receptores beta-adrenérgicos, lo que implica un aumento del tono alfa adrenérgico.
- Factores Natriuréticos Circulantes: Tanto el factor natriurético atrial, como el factor digitálico circulante, parecen intervenir en la fisiopatología de la hipertensión en el adulto mayor, aumentando el sodio intracelular y, secundariamente, el calcio intracelular con un aumento del tono vascular.

La mayoría de los hipertensos adultos mayores son asintomáticos. Es frecuente identificar la patología al encontrar manifestaciones de las complicaciones crónicas, desarrolladas a partir de una hipertensión sin tratamiento: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, nefropatía, trastornos visuales por retinopatía o problemas neurológicos por enfermedad cerebrovascular.

Es más común aún identificar a casos reconocidos como hipertensos, pero cuyo tratamiento ha sido irregular y que sufren las consecuencias de tal situación. En casos de crisis hipertensiva, pueden existir síntomas como cefalea, mareos, visión borrosa o náuseas. Generalmente los trastornos cognitivos agudos se asocian a encefalopatía hipertensiva o accidentes vasculares cerebrales, ya sea isquémicos o hemorrágicos en casos de crisis hipertensiva. Es por esto que todo paciente con trastorno neurológico reciente y cifras elevadas de presión arterial debe ser enviado a un centro hospitalario.

En más del 90% de los pacientes la causa de su HTA es esencial o idiopática [8], relacionándose en la mayor parte de las ocasiones con la edad y la arterioesclerosis. No obstante, es probable que la ciencia no sea capaz en la actualidad de determinar las verdaderas causas que subyacen en la génesis de la HTA. Por otro lado, existe un grupo de

aproximadamente el 5-10% de los pacientes en que la HTA puede ser secundaria a otras causas. Así podemos distinguir:

- Causas exógenas: como la toma de fármacos (corticoides, anticonceptivos, antiinflamatorios no esteroideos), el exceso de alcohol o el abuso de regaliz.
- Causas renales: como la estenosis de la arteria renal o algunas nefropatías parenquimatosas.
- Causas suprarrenales: como la feocromocitoma o la hiperaldosteronismo.
- Otras causas biológicas: como la coartación de aorta, el Síndrome de apnea-hipopnea del sueño o el hipotiroidismo.

La búsqueda de una causa secundaria de HTA debe realizarse cuando se sospeche una causa subyacente después de una correcta anamnesis y exploración física del paciente. En ocasiones, las pruebas básicas que acompañan al estudio del hipertenso (por ejemplo, ionograma y función renal) pueden hacernos sospechar algunas causas secundarias, como la hiperaldosteronismo.

También cabría plantearse la búsqueda de una causa secundaria en niños o personas jóvenes en los que no se explica la presencia de HTA (por ejemplo, para descartar una coartación aórtica) o en pacientes con HTA refractaria en los que se ha descartado mala adherencia terapéutica o factores externos contribuyentes.

La realización de ejercicio físico moderado durante 30-60 minutos diarios se ha demostrado como saludable desde el punto de vista cardiovascular. Tanto es así que la práctica de ejercicio físico regular puede conseguir una disminución de la PA de entre 4 y 9 mmHg.

Dentro del ejercicio físico, se recomienda la práctica regular de ejercicio moderado 3-4 días a la semana, adaptado a las características del paciente. El ejercicio físico más sencillo es

caminar durante 30-60 minutos diarios, a paso ligero (aproximadamente a 5 km/h, velocidad que permite mantener una conversación con la persona que se lleva al lado) y por terreno llano. Simplemente la realización de este ejercicio físico ayuda a controlar la PA, el peso y el resto de factores de riesgo.

En algunos hipertensos se puede recomendar además otro tipo de ejercicio, como montar en bicicleta (estática o no), nadar a ritmo suave, hacer carrera continua tipo footing, etc. Este ejercicio puede completarse con otras actividades como pilates, gimnasia de mantenimiento, yoga, etc. o incluso baile u otro tipo de prácticas similares.

Tanto en niños como en adultos el exceso de peso favorece el padecimiento de hipertensión. El mecanismo responsable es que la obesidad genera resistencia insulínica e hiperinsulinemia, la insulina reduce la excreción renal de sodio, aumenta el tono simpático y altera los iones intracelulares, lo que incrementa la reactividad vascular.

Por otra parte, es indiscutible que una de las medidas más efectivas para mejorar el control de la hipertensión en individuos obesos es la reducción en el peso corporal. Pero también mantener un peso adecuado, o perder peso, puede ayudar a prevenir la hipertensión en individuos no obesos. Incluso con pérdidas de peso modestas se puede conseguir reducir la PA y lograr un beneficio sanitario, a largo plazo.

Para mantener el balance energético y conseguir un buen control de peso corporal también es importante evitar el sedentarismo. En este sentido, algunos estudios señalan que, aunque no se produzcan reducciones en el peso corporal, la realización de ejercicio condiciona un descenso en la PAS y PAD.

Reducir la ingesta de grasa saturada es una medida conveniente en el control de la PA, pero la proporción de energía que debe proceder de los diferentes macronutrientes ha sido cuestionada. En este sentido, Appel y cols.

Comprobaron que en el contexto de una dieta saludable la sustitución parcial de hidratos de carbono por proteínas o grasa monoinsaturada (AGM) puede disminuir la PA y reducir el riesgo cardiovascular. Aumentar la proporción de AGM y omega-3 puede ejercer un efecto vasodilatador por acción de las prostaglandinas.

De hecho, las dietas ricas en omega-3 pueden mejorar la función endotelial y contribuir al descenso de PA. The American Heart Association recomienda el consumo de dos raciones de pescado por semana en personas que no tienen historia de enfermedad coronaria y al menos una ración de pescado por día en los que tienen enfermedad coronaria. También se han observado modestos descensos en la PA con aportes más elevados de ácidos grasos omega-3, por lo que se recomienda el consumo de 1 g/día de ácido eicosapentaenoico más docosahexaenoico para lograr un beneficio en protección cardiovascular.

Un aporte adecuado de proteínas parece de utilidad en el control de la PA, por aumentar el flujo plasmático renal, la tasa de filtración glomerular y la excreción de sodio y porque el aminoácido arginina tiene una acción vasodilatadora y contribuye al descenso de la PA. También se ha comprobado que la dieta materna en el embarazo puede modular la PA del descendiente y su riesgo de hipertensión futura.

En este sentido, utilizando modelos de regresión, ajustados en función de indicadores del crecimiento del niño, se comprueba que la relación proteína/hidratos de carbono se asocia con la PA del niño a la edad de 4 años. La PAS fue mayor cuando la ingesta de proteínas fue inferior al 16% de la energía y el aporte de hidratos de carbono fue > 40% de la energía.

Estos resultados sugieren que puede haber un aporte materno de macronutrientes que se asocia con una PA óptima para el niño. Por otra parte, en algunos alimentos de origen animal (carne, pescados, lácteos, huevo) se encuentran péptidos bioactivos que podrían ser utilizados como ingredientes en el desarrollo de nuevos alimentos funcionales con utilidad en el tratamiento de la hipertensión.

De hecho, un mayor consumo de lácteos ha sido relacionado con un menor incremento anual en las cifras de PAS y PAD y un menor riesgo de padecimiento de HTA. Y algunos estudios prospectivos encuentran que los niños que consumen más lácteos en etapas tempranas de su vida (18-59 meses) tienen menor PA en infancia y adolescencia.

### **Unidad 3 dislipidemia**

Los lípidos, por su carácter hidrofóbico, no se encuentran circulando libres en el plasma, sino que se unen a proteínas, conformando complejos macromoleculares solubles denominados lipoproteínas. Las lipoproteínas transportan todos los lípidos que circulan en el plasma: colesterol libre y esterificado, triglicéridos y fosfolípidos.

Sólo una pequeña proporción de los ácidos grasos forman parte de las lipoproteínas, ya que la mayoría de ellos circulan unidos a la albúmina. Los lípidos no polares, como el colesterol esterificado y los triglicéridos, conforman el núcleo hidrofóbico de la estructura lipoproteica, mientras que la superficie hidrofílica está compuesta por grupos lipídicos más polares, como el colesterol libre y los fosfolípidos, ambos intercalados con moléculas proteicas, lo cual permite la solubilidad de los complejos. La fracción proteica de las lipoproteínas está integrada por diferentes polipéptidos específicos denominados apoproteínas, que se designan con las letras y números: A-I, A-II, A-IV, A-V, B48, B100, C-I, C-II, C-III, D, E, etc.

Las apoproteínas participan en el transporte de los lípidos, en el mantenimiento de la estructura y en el metabolismo de las lipoproteínas. Asociadas a las lipoproteínas existen, además, enzimas y proteínas transportadoras de lípidos, que intervienen en su transformación a lo largo del metabolismo lipídico y en el cumplimiento de sus diferentes actividades fisiológicas. La nomenclatura más utilizada para las lipoproteínas se basa en la separación por ultracentrifugación a diferentes densidades, características para cada familia lipoproteica.

Las variaciones en la densidad de estas partículas están determinadas por su composición relativa en lípidos y proteínas.

Las lipoproteínas también pueden separarse por sus diferencias de tamaño, movilidad electroforética y composición apoproteica.

Las principales lipoproteínas son

- Quilomicrones
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
- Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- Lipoproteína a [Lp(a)]
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL) A su vez, cada una de estas familias lipoproteicas son heterogéneas y se componen de distintas subfracciones que surgen por diferencias en composición y, consecuentemente, en su tamaño y densidad, las cuales poseen diferentes roles con respecto a la aterogénesis.

### **3.1 Metabolismo lipídico y fisiopatología.**

Los lípidos de la dieta deben digerirse hasta reducirse a moléculas más pequeñas para que los tejidos puedan absorberlos y utilizarlos, proceso para el cual se necesita bilis, que es una mezcla de sustancias, como las sales biliares, que favorecen la formación de micelas; los lípidos aglutinados en grandes gotas de grasa se van separando hasta formar gotas pequeñas.

Como los triglicéridos y el colesterol esterificado forman parte de las micelas, pueden ser hidrolizados por las enzimas lipasas secretadas sobre todo por los jugos pancreáticos, de modo que liberan ácidos grasos y colesterol libre para facilitar la absorción por la cara apical de las bicapas de las membranas de las células intestinales (el frente de la célula). En el interior de los enterocitos (células intestinales), los lípidos deben “ensamblarse” de nuevo en el retículo endoplásmico liso de dichas células, donde los dos ácidos grasos libres y el 2-monoglicérido recién absorbidos vuelven a esterificarse en un triglicérido, en tanto que el colesterol se reesterifica con un ácido graso.

Como los lípidos se encuentran en un medio que contiene agua, tienden a aglutinarse nuevamente y a formar una estructura en forma de esfera que viaja hacia el aparato de Golgi. En dicho aparato, las moléculas de fosfolípidos se van sumando, con las patitas de los ácidos grasos en contacto con la capa interna de los lípidos y la cabeza orientada hacia el exterior, de modo que la partícula se vuelve más soluble en agua.

Finalmente se ensamblan sus apoproteínas, como la ApoB48 y otras apoproteínas A, de tal forma que se convierten en quilomicrones nacientes (recién nacidos). Estas partículas salen por la cara basolateral (paredes laterales y traseras de la célula) hacia el espacio intersticial, cuyo líquido baña tanto a las células como a los capilares sanguíneos y linfáticos que rodean a las células intestinales. Los quilomicrones entran en los capilares linfáticos, de modo que viajan con la linfa, hasta llegar a los vasos linfáticos, que vierten su contenido en el torrente circulatorio, en venas grandes, como la subclavia; a partir de ese momento, es la sangre la que los lleva a los tejidos periféricos: Intestino → Vasos linfáticos → Sangre → Capilares (tejidos periféricos).

Los quilomicrones nacientes deberán “madurar” merced al intercambio de apoproteínas con las lipoproteínas de alta densidad que circulan en la sangre, ceden apoproteínas A a las HDL y a cambio reciben apoproteínas E y CII, de tal forma que maduran y se tornan susceptibles de reconocimiento por los receptores y para liberar sus lípidos. Cabe recordar que los quilomicrones son de mucho mayor tamaño que el espacio que comunica los capilares con las células, razón de que los receptores se encuentren en el endotelio vascular de los tejidos. Al llegar a los capilares, se unen a los receptores de quilomicrones, donde la enzima lipoproteín lipasa (gracias a la presencia de Apo CII y por efecto de la insulina) hidrolizará los triglicéridos contenidos en el centro de la molécula y liberará ácidos grasos libres.

Estas partículas viajan en otro sistema de transporte de menor tamaño (albúmina) que lleva los ácidos grasos a la orilla de las células (la membrana), donde se absorben y se aplican según las necesidades específicas de dichas células. Al ir entregando su contenido de lípidos

en los tejidos, los quilomicrones se van reduciendo de tamaño y enriqueciéndose con proteínas (quilomicro residual), de modo que vuelven a intercambiar apoproteínas con las HDL, pierden moléculas de Apo CII y así puedan ser reconocidos por los receptores de quilomicrones de las células hepáticas, las cuales internalizan las partículas para degradarlas y utilizar su contenido según necesiten los hepatocitos: Intestino → Vasos linfáticos → Sangre → Capilares → Hígado.

### **Metabolismo de las lipoproteínas: vía endógena a través de las lipoproteínas de muy baja y baja densidad**

El hígado es un órgano susceptible de almacenar y sintetizar muchos compuestos y el encargado de abastecer de energía y nutrientes al resto de los tejidos durante las etapas interprandiales (entre comidas) y en ayunas.

Los lípidos almacenados o recién sintetizados en el hígado también deben ensamblarse en un sistema de transporte para ser liberados en la circulación sanguínea. Estos sistemas de transporte tienen un núcleo central formado por gran cantidad de triglicéridos y una proporción menor de colesterol rodeados por una capa de fosfolípidos y cubiertos por apoproteínas. La ApoB-100 es la proteína estructural más grande, que siempre está presente en el sistema de transporte, y como el quilomicro, es liberado en el torrente sanguíneo a manera de lipoproteína de muy baja densidad, inmadura o naciente.

Nuevamente, las VLDL intercambian apoproteínas con las HDL y maduran al recibir apoproteínas E que permiten que la lipoproteína sea reconocida por los receptores, y apoproteínas C, que activan enzimas lipasas por efecto de hormonas como el glucagon o las catecolaminas. Una vez maduras, estas lipoproteínas son captadas por los tejidos periféricos, donde van liberando ácidos grasos de los triglicéridos contenidos en el núcleo. Al reducirse su tamaño, se convierten primero en lipoproteínas de densidad intermedia y posteriormente en lipoproteínas de baja densidad. Estas últimas, las LDL, son partículas con baja carga de triglicéridos, pero enriquecidas con colesterol, que continúan su camino uniéndose a receptores de LDL en el endotelio de los tejidos periféricos.

En condiciones normales, los receptores de LDL de los tejidos periféricos, ya unidos a las lipoproteínas de baja densidad, son internalizados por las células, y ya en el interior, sus componentes se utilizan para cubrir la demanda metabólica de cada tejido. Cuando las LDL no pueden ser captadas por los receptores de tejidos periféricos, permanecen más tiempo en la circulación sanguínea, de modo que llegan a oxidarse, hasta ser captadas por los receptores basura de los macrófagos y de la pared arterial.

Durante el ayuno y por efecto del glucagón, el tejido adiposo hidroliza triglicéridos y libera ácidos grasos a la circulación sanguínea, los cuales viajan unidos a la albúmina a los tejidos que los requieren, incluido el hepático. Las lipoproteínas de alta densidad llevan al hígado el colesterol que las células ya no necesitan con el propósito de eliminarlo como parte de la bilis, para que se excrete al intestino delgado y se elimine con las heces.

Una vez que libera su contenido, la lipoproteína se desprende de su receptor y regresa a la sangre, el metabolismo de los lípidos es muy complejo e implica muchos factores y mecanismos, que, si no funcionan correctamente, pueden dar lugar a enfermedades conocidas como dislipidemias. Estas enfermedades suelen presentarse con elevación de las concentraciones de triglicéridos (hipertrigliceridemia) o del colesterol (hipercolesterolemia) en la sangre y favorecer complicaciones del tipo de la formación de placas de ateroma.

## **Fisiopatología**

Las dislipemias pueden clasificarse teniendo en cuenta diferentes criterios: Según el perfil lipídico

- Hipercolesterolemia aislada: aumento del colesterol total a expensas del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL).
- Hipertrigliceridemia aislada: aumento de los triglicéridos de origen endógeno (a expensas de las lipoproteínas de muy baja densidad, VLDL), exógeno (a expensas de quilomicrones), o ambos.

- Hiperlipemia mixta: aumento del colesterol total y los triglicéridos.
- Hipoalfalipoproteinemia: disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (CHDL).

Esta clasificación permite aproximarse al riesgo del paciente. Si presenta aumento de los niveles plasmáticos del colesterol total, con incremento moderado de triglicéridos y disminución de CHDL, el paciente tendrá mayor riesgo de padecer algún evento cardiovascular que otro individuo que presente hipercolesterolemia o Hipertrigliceridemia aisladas.

Si el paciente presenta una elevación severa de los triglicéridos ( $>1000$  mg/dl), estará en riesgo de padecer una pancreatitis aguda. Por otro lado, esta clasificación permite decidir cómo orientar el tratamiento específico de la dislipemia.

Según la etiología

- Primarias: Son dislipemias de causa genética. Se generan por mutaciones en uno o más genes que intervienen en la síntesis o el metabolismo de las lipoproteínas. Se caracterizan por:
  - ♣ Aparecer en más de un familiar.
  - ♣ Asociarse a valores de lípidos y lipoproteínas considerablemente alterados con respecto a los valores de referencia.
  - ♣ Ocasionalmente presentar manifestaciones clínicas características, consecuencia del depósito de lípidos en zonas atípicas.
  - ♣ Asociarse frecuentemente a enfermedad cardiovascular prematura.
- Adquiridas: Son producidas por situaciones que derivan de hábitos incorporados por el paciente.
- Secundarias: Son consecuencia de la presencia de otra patología de base.

Las dislipemias adquiridas y secundarias pueden corregirse parcial o totalmente eliminando o controlando el factor causante. La utilidad de este tipo de clasificación es que permite orientar el tratamiento. Mientras que en las dislipemias primarias los tratamientos no solo van a consistir en modificación de hábitos de vida y farmacológicas sino también en terapéuticas específicas y complejas como transplante de hígado o aféresis de LDL, en las dislipemias adquiridas y secundarias el tratamiento se orienta hacia la causa de base que genera la alteración lipídica.

Según Fredrickson-OMS Esta clasificación también llamada fenotípica, se basa en el lípido y lipoproteína aumentados.

Resulta útil porque permite ordenar las hiperlipemias, aunque presenta importantes limitaciones como su incapacidad para diferenciar el origen y el mecanismo responsable de la alteración lipídica. Tampoco contempla las hipolipemias como la disminución de los niveles plasmáticos de C-HDL. En la actualidad, su empleo en la práctica clínica es limitado.

El fenotipo I corresponde a una hipertrigliceridemia exógena, a base de un aumento de los quilomicrones plasmáticos. El fenotipo IIa representa una hipercolesterolemia por un aumento del C-LDL, mientras que el IIb es una hipercolesterolemia a base de aumento en el C-VLDL y C-LDL, con elevación moderada de los triglicéridos de origen endógeno.

El fenotipo III es una dislipemia caracterizada por presentar la denominada banda  $\beta$  ancha en la electroforesis de lipoproteínas. Esta banda está compuesta por el conjunto de remanentes de quilomicrones y VLDL, VLDL ricas en colesterol e IDL, las cuales forman la  $\beta$ -VLDL. Como se detallará más adelante, esta dislipemia se halla, generalmente, asociada a un alelo del gen de la apo E, el cual codifica para una apo E con baja afinidad por sus receptores hepáticos.

Por lo tanto, la vida media de los remanentes y otras lipoproteínas normalmente captadas por el hígado mediante la apo E aumenta. Los fenotipos IV y V son hipertrigliceridemias con la diferencia de que la tipo IV es de origen endógeno a expensas de VLDL y que en la tipo V el origen es mixto, aumento tanto de triglicéridos exógenos como endógenos (quilomicrones y VLDL, respectivamente).

### **3.2 Alteraciones del perfil lipídico y enfermedad cardiovascular.**

Un perfil lipídico es un simple análisis de sangre para verificar sus niveles de colesterol. El colesterol es una sustancia blanda y pegajosa que se encuentra dentro de su cuerpo. El colesterol total se compone de tres partes: el colesterol bueno (HDL) y el colesterol malo (LDL), como así también los triglicéridos (un cierto tipo de grasa). Un perfil lipídico es una prueba importante porque el colesterol puede obstruir las arterias. Esto puede conducir a enfermedades cardíacas y un accidente cerebrovascular.

El análisis de sangre se puede realizar en el consultorio del médico, un laboratorio u hospital. Una enfermera o técnico de laboratorio inserta una aguja en una vena de su brazo para recolectar una pequeña muestra de sangre. A veces, la sangre puede ser recolectada a través de un pinchazo en el dedo. Su sangre se recolecta en un tubo y se envía a un laboratorio para su análisis. Los resultados se enviarán a su médico y el consultorio de su médico le informará los resultados. La prueba se puede realizar en cualquier momento del día. No obstante, se le recomienda ayunar (no comer ni beber ningún líquido, excepto agua) durante 8 a 12 horas antes del examen. Así que es mejor programar el examen por la mañana.

La enfermedad cardiovascular comprende diferentes patologías que afectan al corazón y al sistema circulatorio, incluye la enfermedad cardíaca, accidente cerebro vascular e hipertensión arterial. El ejercicio, particularmente el acondicionamiento aeróbico y el entrenamiento de fuerza, es una de las intervenciones fundamentales para prevenir la muerte y la discapacidad generada por las enfermedades cardiovasculares. Los fisioterapeutas son expertos en la programación de actividad física y ejercicio terapéutico destinado a la

prevención, curación y recuperación de enfermedades. Aquellas personas que sufran de enfermedades cardiovasculares pueden beneficiarse del servicio de los fisioterapeutas para retornar a su actividad cotidiana.

Las hipercolesterolemias tienen gran interés dentro de las dislipidemias por su contribución en el desarrollo de las aterosclerosis. La HLP tipo II puede presentar distintas formas: a) Hipercolesterolemia familiar (fenotipo IIa). Es un defecto que consiste en la falta de receptores de las LDL de forma total en los homocigotos o parcial en los heterocigotos, y que provoca el aumento de las LDL y del colesterol total. Estos pacientes presentan un grave riesgo de cardiopatía isquémica en edades tempranas. En el caso de los homocigotos, la cardiopatía puede aparecer en la infancia. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar suelen presentar depósitos xantomatosos en tendones y piel. b) Hipercolesterolemia poligénica (fenotipo IIa). Es la forma más frecuente de hipercolesterolemias primarias, pues representa el 80 % de ellas. Así como en la anterior existe un déficit muy grave de receptores a las LDL, en la poligénica éstos son normales. c) Hiperlipidemia familiar combinada (fenotipos IIa, IIb, IV). Se caracteriza por la elevación del colesterol o de los triglicéridos, o de ambos a la vez, que presentan miembros de una misma familia, atribuible a un aumento de la síntesis de apoproteína B que se traduce en un incremento de VLDL, secretadas por el hígado.

#### Tratamiento dietético

Los parámetros nutricionales que deben controlarse de manera precisa en las dislipoproteinemias son:

#### Lípidos

Se recomienda limitar los lípidos totales de la dieta entre el 30 y el 35 % del total energético. La procedencia de las grasas alimentarias es de gran importancia en el tratamiento de los trastornos lipídicos: a) Ácidos grasos saturados. Se recomienda especialmente su reducción a menos del 7 % del valor energético total de la dieta.

Los ácidos grasos saturados actúan disminuyendo la síntesis y la actividad de los receptores de las LDL en el hígado. La presencia en la dieta de los ácidos grasos saturados (láurico, mirístico y palmítico sobre todo) en cantidad importante se asocia a niveles elevados de colesterol sanguíneo. La restricción de ácido esteárico no está tan justificada, ya que tiene un efecto neutro. b) Ácidos grasos poliinsaturados (omega6). El aporte de ácidos poliinsaturados (PUFA) es beneficioso, ya que está demostrado que los de la serie omega-6, en particular el ácido linoleico, tienen un efecto depresor del colesterol. Sin embargo, se debe evitar un aporte excesivo de poliinsaturados (menos del 10 % de las calorías totales) ya que su exceso presenta algunos riesgos, entre los que destacan su efecto depresor del colesterol de las HDL, su incidencia en litiasis biliar, y otras consecuencias a largo plazo mal conocidas (a partir de las observaciones efectuadas en animales de experimentación se ha establecido la hipótesis según la cual estos ácidos grasos podrían actuar como cocarcinógenos y modificarían la estructura de las membranas celulares). c) Ácidos grasos poliinsaturados (omega3). Se recomienda el consumo de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la serie omega-3 (eicosapentanoico EPA o C20:5 y docosahexaenoico DHA o C22:6) presentes en las grasas de pescados y animales marinos. Su efecto sobre el nivel plasmático del colesterol no es muy valorable, pero sí está demostrado que aumenta las HDL y, sobre todo, que disminuye los triglicéridos plasmáticos.

Paralelamente ejercen una función inhibidora sobre la agregación plaquetaria y sobre la trombogénesis al favorecer la formación de ciertas prostaglandinas. También, disminuyen la viscosidad sanguínea, aumentan la actividad fibrinolítica, reducen la respuesta a las catecolaminas y bajan la tensión arterial. Se recomienda el consumo de pescado azul dos o tres veces por semana. d) Ácidos grasos monoinsaturados. Los ácidos grasos monoinsaturados, cuyo principal representante —el ácido oleico— es un componente importante del aceite de oliva, después de numerosos estudios, se consideran beneficiosos cuando sustituyen a las grasas saturadas, por su efecto depresor del colesterol plasmático sin que se alteren las HDL.

### **3.3 Síndrome de apnea del sueño.**

Entendiendo el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) como la obstrucción repetida de la faringe durante el sueño, que causa desaturaciones de oxígeno o microdespertares, las manifestaciones clínicas se derivan en su mayoría de dos aspectos: por un lado de la obstrucción y la hipoxemia intermitente y por el otro de los micro despertares.

La hipoxia intermitente es un factor importante para determinar algunos de los síntomas y las alteraciones cardiovasculares del SAHOS; la fragmentación repetida de sueño es responsable de la alteración de la arquitectura normal del sueño, la somnolencia diurna excesiva (SDE) y los cambios cognitivos y asociados. El interrogatorio al paciente es tan importante como el interrogatorio al compañero de cama, quien es testigo de algunas de las manifestaciones clínicas.

El ronquido es uno de los síntomas más frecuentes, su sonido se produce por la vibración de los tejidos flexibles de la vía aérea superior (VAS) al paso del aire. El ronquido en SAHOS puede ser muy fuerte y perturbador, alterna con intervalos de silencio y finaliza con un jadeo energético que refleja el restablecimiento de la respiración (2,3). La intensidad del ronquido aumenta con el incremento de peso y con la ingesta de alcohol o de depresores del sistema nervioso central (SNC). Aunque es un síntoma cardinal, su ausencia no descarta la presencia de SAHOS.

Se debe tratar de diferenciar del ronquido simple, el cual es continuo, de amplitud igual en cada ciclo y que no plantea problemas al paciente (4). Cerca del 75% de los compañeros de cama observan episodios de pausas respiratorias —apneas— durante el sueño; esto les causa preocupación y, con frecuencia, despiertan al paciente por miedo a que persista en apnea (5). Por lo general, la pausa respiratoria termina en un sonido fuerte, jadeo, vocalización o, incluso, un movimiento que denota el corto despertar y que continúa con ronquido. Este despertar puede pasar desapercibido al paciente, pero 18-31% de estos refieren despertar con sensación de asfixia o disnea.

Algunos pacientes refieren múltiples despertares durante el sueño, sin tener clara la causa, y con frecuencia se quejan de insomnio o sueño no reparador. Cerca del 50% de los pacientes refieren sueño intranquilo con mucho movimiento y diaforesis (6); esto también es referido por el compañero de cama. La nicturia es otro síntoma frecuente, el 28% de pacientes refieren levantarse al baño entre 4 y 7 veces.

La enuresis se ha reportado de forma menos frecuente. El paciente puede referir síntomas sugestivos de reflujo gastroesofágico (RGE). El esfuerzo inspiratorio durante la obstrucción de la VAS lleva a incremento de la presión intratorácica negativa, lo que aumenta el gradiente de presión entre la presión intraabdominal y la intratorácica favoreciendo el movimiento del contenido gástrico hacia el esófago. Otros síntomas referidos son boca seca, babeo y bruxismo.

### **3.4 Síndrome de ovarios poliquísticos**

En el momento actual, la opinión mayoritaria entre los expertos es que la anomalía en la producción y el metabolismo de los andrógenos constituye el punto clave para la definición del síndrome del ovario poliquístico (SOP). Éste se caracteriza por la existencia de anovulación crónica (con su expresión clínica en forma de oligomenorrea o amenorrea y esterilidad) asociada a hiperandrogenismo, que se pone de manifiesto por el exceso de andrógenos ováricos o suprarrenales circulantes y por la presencia de hirsutismo y acné.

La presencia de insulinresistencia constituye un hecho acompañante frecuente que podría agravar las manifestaciones clínicas citadas y también determinar riesgos a largo plazo en la salud de las pacientes. El cuadro suele comenzar en torno a la menarquia y representa la forma más frecuente de anovulación crónica hiperandrogénica, cuyas otras causas, especialmente la hiperplasia suprarrenal congénita, hay que excluir para el diagnóstico. Hasta llegar a los conocimientos que actualmente se tienen sobre el SOP, se han producido a lo largo de la historia una serie de eventos que merecen ser reseñados de manera cronológica.

En 1844 Chéreau<sup>1</sup> describió la existencia de cambios escleroquísticos en el ovario humano, aproximadamente 90 años antes de la aparición del trabajo clásico de Stein y Leventhal en 1935<sup>2</sup>, en el que se definió el complejo síndrome caracterizado por oligomenorrea, obesidad e hirsutismo, asociado a la existencia de ovarios de naturaleza poliquística. Estos mismos autores describieron por primera vez la eficacia de la resección en cuña de estos ovarios obteniendo la regulación del ciclo de las pacientes e incluso embarazos.

En el año 1976 Rebar<sup>3</sup> describió la inadecuada secreción de gonadotrofinas en el SOP destacando los niveles elevados de hormona luteinizante (LH) y en 1980 Burghen<sup>4</sup> describió por primera vez la asociación de este síndrome con la presencia de resistencia a la insulina.

En el SOP se observan con mayor o menor frecuencia una serie de alteraciones hormonales y también metabólicas, a menudo relacionadas entre sí, que son las responsables de las manifestaciones clínicas a corto y largo plazo. Desde este punto de vista conviene destacar tres aspectos: la secreción inadecuada de gonadotrofinas, el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina.

Desde hace años se ha observado un exceso en la liberación de LH en las pacientes con SOP. Inicialmente se objetivó en la orina<sup>25</sup> y posteriormente en el plasma viéndose una inversión en la relación hormona estimulante del folículo (FSH)-LH, que algunos autores han recomendado como método diagnóstico.

En la actualidad se sabe que más de un 50% de pacientes no presentan esta inversión, especialmente las obesas, y se ha observado que la amplitud del pulso de la LH es inversamente proporcional al índice de masa corporal (IMC) de las pacientes. Se han propuesto muchas razones etiológicas para la secreción aumentada de LH, que incluyen un aumento en la frecuencia del pulso de la secreción de hormona liberadora de gonadotrofinas

(GnRH), una sensibilidad aumentada de la hipófisis a la GnRH, una estimulación hiperinsulinemia de la glándula hipofisaria e incluso unos mecanismos de retroalimentación alterados de las hormonas esteroideas.

Ninguna de estas hipótesis explica completamente la hipersecreción de LH y existe bastante evidencia de que ocurre de forma secundaria a la alteración de los mecanismos de retroalimentación entre hipófisis y ovario. Para algunos autores la presencia de LH elevada en la fase folicular induce una maduración prematura del ovocito y que la subsecuente ovulación contenga un ovocito madurado de forma prematura. De esta forma, una secreción inapropiada de LH puede tener efectos profundos sobre la cronología de la maduración del ovocito, de modo que sea incapaz de ser fecundado o fecundado pero que llegue a aborto.

Una vez señalados los trastornos hormonales y metabólicos más importantes en el SOP, vamos a reseñar los aspectos clínicos más relevantes del cuadro. Particularmente en mujeres con SOP, puede contribuir negativamente en su capacidad reproductiva debido a la compleja interacción entre hipófisis, páncreas y ovario. Se estima que aproximadamente un 50% de pacientes con SOP presentan sobrepeso, pero la prevalencia varía cuando se comparan los casos de Estados Unidos y de Europa, implicándose aspectos genéticos y de estilo de vida como responsables de estas diferencias. La resistencia a la insulina y, por tanto, la hiperinsulinemia compensadora, se han demostrado, tanto en mujeres delgadas como obesas con SOP, si bien se debate todavía si éste es un hecho primario en el SOP o una consecuencia de la obesidad comúnmente observada en estas pacientes. Se acepta, no obstante, que la resistencia a la insulina presente en pacientes delgadas se ve aumentada por la presencia de obesidad.

La obesidad por sí misma es capaz de explicar alteraciones en el ciclo menstrual hasta cuatro veces más que en pacientes con normo peso; además, si se analiza su asociación con la presencia de signos y síntomas propios de SOP, se observa que en obesas con SOP la alteración del ciclo menstrual es significativamente superior a la de las obesas sin SOP. Por todo ello se deduce que la fertilidad en estas pacientes obesas está especialmente disminuida.

Muchas de las pacientes con SOP presentan trastornos de la ovulación; sin embargo, hay que recordar que, según los últimos criterios diagnósticos establecidos en Rotterdam, no es imprescindible la presencia de oligoanovulación para establecer el diagnóstico de SOP.

La anovulación que presentan estas pacientes ha estado incluida en el grupo 2 de la OMS, es decir, en la propia de pacientes con gonadotrofinas normales y con test de gestágenos positivo. Aunque en algunos casos estas pacientes presentan amenorrea, en la mayoría se da oligomenorrea (6-8 menstruaciones anuales). Esta disfunción ovulatoria se inicia ya en el período de la perimenarquia y mejora, junto con la hiperandrogenemia, hacia la cuarta y quinta décadas de la vida. Desde el punto de vista terapéutico, cuando la oligoanovulación va asociada a la obesidad es especialmente útil la reducción de peso; así, se ha demostrado que pequeñas pérdidas de peso de alrededor de un 10% han sido efectivas en cuanto a incrementar la tasa de ciclos ovulatorios y de gestación.

Junto a las medidas encaminadas a lograr la pérdida de peso, la disfunción ovulatoria se puede tratar con fármacos insulinosensibilizantes, citrato de clomifeno, gonadotrofinas e incluso mediante cirugía (electrocoagulación cortical ovárica).

### **3.5 Hepatopatía no alcohólica.**

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se define como una entidad clínico-patológica que engloba un amplio espectro de lesiones en el hígado, que se producen en ausencia de un consumo crónico de alcohol, en el que se incluyen la esteatosis simple, la esteatosis asociada a cambios necroinflamatorios con grados variables de fibrosis denominada esteatohepatitis, y finalmente la cirrosis.

Actualmente se considera que la EHGNA es el componente hepático del denominado síndrome metabólico, que se puede definir como la agrupación de diferentes factores de riesgo vascular y metabólico como la obesidad visceral, la hiperglucemia secundaria a resistencia a la insulina, la dislipemia y la hipertensión arterial. Debido a la creciente

incidencia del síndrome metabólico en los países desarrollados, la EHGNA está emergiendo como una de las enfermedades hepáticas más frecuentes en nuestro medio. En los últimos años se han producido importantes avances científicos en el conocimiento de los mecanismos implicados en la patogenia de esta enfermedad crónica del hígado, así como en el diagnóstico no invasivo y en el tratamiento farmacológico de la EHGNA, los cuales serán objeto de un especial énfasis a lo largo del presente capítulo.

Aunque la prevalencia de la EHGNA en la población general no se conoce con exactitud, fundamentalmente debido a que no se dispone de marcadores diagnósticos no invasivos que sean sensibles y específicos de esta enfermedad hepática, los datos provenientes de estudios poblacionales estiman su prevalencia entre un 20-30% de la población en los países occidentales y un 15% en los países asiáticos.

La información disponible sobre la incidencia de la EHGNA es escasa, aunque en un estudio longitudinal prospectivo realizado en una población italiana se comprobó que la incidencia de hígado graso era de 18,5 casos por 1.000 personas y año.

Referente a la esteatohepatitis, los datos sobre la prevalencia/incidencia son muy variables y de difícil interpretación, ya que el diagnóstico de certeza sólo se puede realizar por biopsia hepática, estimándose su prevalencia en un 2-3% de la población general.

Numerosos estudios epidemiológicos han observado que la prevalencia de la EHGNA, tanto de la esteatosis simple como de la esteatohepatitis, aumenta de manera directamente proporcional al índice de masa corporal (IMC), con cifras del 15% y del 3%, respectivamente, en personas no obesas; del 65% y del 20%, respectivamente, en personas obesas, y llegando hasta el 85% y el 40%, respectivamente, en pacientes con obesidad mórbida. Un hecho destacable es que esta estrecha asociación epidemiológica aparece más con la obesidad visceral o abdominal que con el IMC4.

La diabetes mellitus tipo 2 es la segunda entidad que se asocia con mayor frecuencia con la EHGNA, alcanzando cifras de prevalencia de hasta el 70% en la población diabética. La

dislipemia, fundamentalmente en forma de hipertrigliceridemia o bajas concentraciones séricas de colesterol HDL, es otra alteración metabólica que se observa en la mayoría de los casos de EHGNA.

Un aspecto relevante es que, incluso en ausencia de obesidad y de diabetes, los pacientes con EHGNA tienen una elevada prevalencia/incidencia de síndrome metabólico, hasta el punto que algunos autores sugieren que la EHGNA no es una consecuencia sino más bien un desencadenante del mismo. Algunos datos epidemiológicos indican que la prevalencia de la EHGNA en los Estados Unidos es mayor en la población hispana que en la caucásica y en la afroamericana.

Este hecho, unido a la observación de que mutaciones puntuales (polimorfismos) de determinados genes, como el de la adiponutrina7 o de la apolipoproteína C38, aumentan el riesgo de EHGNA, sugieren que existen factores genéticos que predisponen a padecer esta enfermedad hepática. Tradicionalmente se ha considerado que la EHGNA es más frecuente en mujeres, pero estudios recientes indican que la esteatohepatitis concretamente es más prevalente en hombres.

Tanto la prevalencia como la intensidad de la EHGNA aumentan con la edad. Así, los casos de esteatohepatitis con fibrosis avanzada y cirrosis son raros en adultos jóvenes, mientras que son más frecuentes entre la 6ª y 8ª décadas de la vida.

No obstante, la EHGNA no sólo afecta a los adultos sino también a los niños. Distintos estudios epidemiológicos han encontrado signos ecográficos y analíticos de EHGNA en el 3% de la población pediátrica general, llegando al 53% en los niños obesos.

El incremento que se está produciendo en la prevalencia de la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico, tanto en la población adulta como en la infantil de los países desarrollados, hace prever un notable incremento en la prevalencia de la EHGNA en un futuro próximo. En la tabla I se exponen las entidades, trastornos fisiopatológicos y otros factores que se han asociado epidemiológicamente con la EHGNA.

Hoy en día se considera que el principal factor patogénico de la esteatosis hepática es el incremento del flujo y de la captación hepática de ácidos grasos libres (AGL) circulantes procedentes de una lipólisis periférica excesiva, todo ello como consecuencia de la resistencia a la insulina (RI) en el tejido adiposo<sup>10</sup>. Otros factores que pueden contribuir al acúmulo de grasa en el hígado son el aumento de la lipogénesis hepática, la disminución de la b-oxidación mitocondrial de los AGL, así como un insuficiente incremento en la secreción hepática de triglicéridos. Aún no están bien definidos los mecanismos moleculares implicados en la progresión de la esteatosis a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), pero en los últimos años se ha incrementado notablemente nuestro conocimiento acerca del efecto deletéreo que ejercen sobre los hepatocitos los metabolitos derivados de los AGL, lo que ha llevado a revisar el modelo patogénico anterior y proponer una teoría patogénica alternativa denominada “teoría de la lipotoxicidad.

Aunque se conocen numerosos metabolitos potencialmente tóxicos para el hepatocito, un estudio reciente ha identificado a la lisofosfatidilcolina como un importante mediador de la EHNA en ratones<sup>12</sup>. Dado que la mayoría de la evidencia científica que sustenta esta teoría proviene de estudios en modelos animales, aún debemos esperar a los resultados de los estudios que se están realizando en hepatocitos humanos y en pacientes con EHNA, utilizando técnicas de lipidómica, con objeto de validar si el daño hepático lipotóxico mediado por los metabolitos de los AGL juega un papel preponderante en la patogenia de la EHNA en humanos.

La adiponectina y el TNF $\alpha$  son las adipoquinas más implicadas en la patogenia de la EHNA. Se ha descrito que la adiponectina es una hormona anti-esteatósica que promueve la b-oxidación mitocondrial de los AGL, y además posee un efecto anti-inflamatorio que probablemente se deba a su capacidad para inhibir la síntesis y la secreción de TNF $\alpha$ . Curiosamente, estas dos adipoquinas se regulan mutuamente su actividad biológica. TNF $\alpha$  inhibe la síntesis y la actividad de adiponectina y ésta inhibe a su vez la síntesis y la actividad

de TNF $\alpha$ . Algunos estudios en modelos animales de EHNA han demostrado que la relación TNF $\alpha$  alto/adiponectina baja promovía la EHNA en ratones.

También se ha comprobado que las concentraciones séricas de adiponectina son significativamente más bajas en los pacientes con EHNA que en aquellos con esteatosis<sup>14</sup>. Sobre la base de estos hallazgos clínicos y experimentales, tanto en humanos como en ratones, el desequilibrio entre TNF $\alpha$  y adiponectina parece desempeñar un papel importante en la progresión de esteatosis a esteatohepatitis. En resumen, el descubrimiento de que el tejido adiposo está sometido a un estado de inflamación crónica y se comporta como un órgano endocrino capaz de secretar adipoquinas ha permitido establecer un nexo de unión entre las alteraciones metabólicas que conducen al acúmulo de AGL y triglicéridos en el hígado y la inflamación hepática, reforzando el papel de la lipotoxicidad hepatocelular en la patogenia de la EHNA.

La principal característica histológica de la EHGNA es el acúmulo de grasa en los hepatocitos, fundamentalmente triglicéridos, lo que se denomina esteatosis. La presencia de más de un 5% de hepatocitos esteatósicos es el criterio mínimo para el diagnóstico histológico de esteatosis hepática. La esteatosis en la EHGNA es generalmente macrovesicular, caracterizada por la presencia de grandes gotas de grasa en el interior de los hepatocitos que desplaza el núcleo a la periferia.

No es infrecuente la presencia combinada de esteatosis macro y microvesicular. En la esteatosis simple (figura 3a), se observa en ocasiones un leve infiltrado inflamatorio lobulillar o portal. En cambio, por definición, en la esteatosis simple no hay signos de daño hepatocelular ni fibrosis. La extensión de la esteatosis se evalúa semicuantitativamente, dividiendo al lobulillo en tercios y diferenciando un grado 1 o esteatosis leve cuando el porcentaje de hepatocitos esteatósicos oscila entre el 6 y el 32%; grado 2 o esteatosis moderada, del 33 al 66%, y grado 3 o esteatosis intensa cuando ocupa más del 66% del lobulillo hepático.

Hasta el 80% de los pacientes con EHGNA tienen las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas dentro de los límites normales, independientemente de si se trata de una esteatosis simple o una esteatohepatitis, excepto en aquellos pacientes con una cirrosis establecida. Éstos pueden presentar elevación de las transaminasas y de la bilirrubina, así como un descenso de la albúmina, del tiempo de protrombina y de las plaquetas. Por el contrario, es común encontrar alteraciones bioquímicas que se relacionan con las comorbilidades que se asocian con la EHGNA, particularmente la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2.

En este sentido, es frecuente la alteración de los lípidos séricos, especialmente la hipertrigliceridemia y el descenso de los valores de colesterol HDL, así como la hiperglucemia y la hiperinsulinemia. La ferritina sérica en ocasiones está elevada en los pacientes con EHGNA, por lo que en estos casos se debe analizar la saturación de transferrina y, si está anormalmente aumentada, realizar el genotipado del gen de la hemocromatosis hereditaria.

Dado que la EHGNA puede coexistir con otras enfermedades crónicas del hígado, es imprescindible descartarlas mediante determinaciones bioquímicas e inmunoserológicas que incluyan marcadores víricos, autoanticuerpos, cupremia, cupruria y ceruloplasmina, alfa-I-antitripsina, hormonas tiroideas y anticuerpos antiendomisio o antitransglutaminasa. También debe descartarse de manera cuidadosa el consumo de fármacos potencialmente hepatotóxicos.

### **3.6 Hipogonadismo masculino de inicio tardío.**

En 1889, el fisiólogo Francés Charles-Edouard Brown-Séquard, se inyectó extractos de testículo de perro y al hacerlo, probablemente se convirtió en el primer ser humano en beneficiarse de la terapia hormonal de reemplazo. Escribió en el Lancet; “El día posterior a la primera inyección subcutánea, un cambio radical ocurrió en mi, e ilustró cómo sus capacidades tanto físicas como mentales mejoraron. Señalando inclusive que experimentó

“una gran mejoría con respecto a la eliminación de deposiciones más que ninguna otra función”.

En la actualidad, es sabido que la cantidad de testosterona que BrownSéquard se inyectó, resultó ser cuatro veces menor a la magnitud necesaria para tener una acción biológica. Por lo que es probable que los cambios ocurridos hayan sido efecto placebo. Sin embargo, a partir de ese entonces, comenzó a adquirir más interés el estudio de las hormonas masculinas y su función en la vida diaria. Finalmente se identificaron las hormonas masculinas: los andrógenos.

**Fisiología de los andrógenos** Los andrógenos son producidos por los testículos y las glándulas suprarrenales y juegan un rol esencial en la función sexual y reproductiva masculina. Además, son esenciales para el desarrollo normal del aparato reproductor masculino, como el epidídimo, conducto deferente, vesículas seminales, próstata y pene.

Los andrógenos son necesarios tanto para la pubertad como la para la fertilidad y es sabido su requerimiento en la formación muscular, mineralización ósea, metabolismo de triglicéridos y funciones cognitivas. En la próstata, pene y escroto, la testosterona (T) es convertida a un metabolito más potente, la Dihidrotestosterona (DHT) a través de la enzima 5 alfa reductasa y ambas estimulan al receptor de andrógenos (RA).

Además, la Testosterona puede ser metabolizada en estradiol, a través de la enzima Aromatasa, que se encuentra en el tejido graso, próstata y hueso. La mayor proporción testosterona sérica se encuentra unida a SHBG y Albúmina, la testosterona en forma libre representa entre el 0,5-3% de la testosterona total. La producción de testosterona es controlada por la Hormona Luteinizante (LH), secretada por la glándula hipófisis. Inmediatamente después del nacimiento, los niveles séricos de T alcanzan concentraciones semejantes a las del adulto.

Posteriormente y hasta la pubertad, sus niveles son bajos. El desarrollo puberal comienza con la producción de gonadotrofinas, iniciada por pulsos de GnRH que es secretada por el hipotálamo y que

resulta en la producción de T, con la consecuente aparición de caracteres sexuales secundarios y espermatogénesis.

**Hipogonadismo y subtipos** El hipogonadismo masculino, se puede definir con un síndrome causado por la deficiencia de andrógenos que puede afectar de manera adversa la función de múltiples órganos y la calidad de vida del individuo. Y puede ser clasificado en 4 grupos, dependiendo el nivel a la cual ocurre la disfunción.

El hipogonadismo primario (HP) es consecuencia de una falla a nivel testicular, por lo que los niveles de testosterona son bajos, las gonadotrofinas son altas y como consecuencia hay ausencia de espermatogénesis que es irreversible. El hipogonadismo secundario (HS) es aquel en que la falla se produce a nivel de Hipotalamo-Hipófisis, por lo que los niveles de testosterona son bajos, las gonadotrofinas son bajas y hay ausencia de espermatogénesis que se revierte ante la administración de gonadotrofinas.

El hipogonadismo por defectos de los receptores (HDR), son causas raras de hipoandrogenismo. Hay defectos completos y parciales que escapan a los objetivos de esta revisión. La clasificación del hipogonadismo tiene implicancias terapéuticas. En pacientes con hipogonadismo secundario, la estimulación hormonal con hCG, FSH o GnRH puede restaurar la fertilidad en la mayoría de los pacientes.

Cuando el déficit de testosterona se produce antes de la pubertad, no se desarrollan caracteres sexuales secundarios y se producen alteraciones esqueléticas con proporciones eunucoides. Una vez que el individuo ha adoptado proporciones eunucoides, el proceso es irreversible. Cuando el déficit de testosterona se produce post pubertad, el cuadro clínico de hipogonadismo se presenta con síntomas y signos que pueden diferir de un caso a otro.

Dentro de estos se encuentra la regresión de los caracteres sexuales secundarios, las proporciones corporales no se modifican, el tamaño del pene y el tono de voz no varían, sin embargo, hay disminución de la potencia sexual, pérdida de la libido e infertilidad. A las manifestaciones clínicas

causadas por el déficit hormonal, se añaden las dependientes de la causa que determina el hipogonadismo.

Es importante mencionar que el síntoma que más se asocia a hipoandrogenismo es la disminución de la libido y que ninguno de estos síntomas son específicos de deficiencia sérica de andrógenos. Por lo tanto, la presencia de alguno de estos síntomas debe hacer sospechar la deficiencia de testosterona sérica y ser corroborado con la medición de testosterona total.

**Hipogonadismo de inicio tardío** El hipogonadismo de inicio tardío, también llamado síndrome de deficiencia androgénica asociado a la edad (TDS) puede ser definido como un síndrome clínico y de laboratorio asociado al envejecimiento, caracterizado por síntomas y una disminución de los niveles séricos de testosterona (bajo los niveles séricos normales del adulto joven sano). Esta condición puede resultar en un significativo deterioro de la calidad de vida y afectar negativamente la función de múltiples órganos y sistemas.

El TDS es consecuencia de la disminución del nivel de testosterona (1- 2% anual) por el envejecimiento normal del varón. Solo afecta a un porcentaje de los hombres y su prevalencia aumenta progresivamente con la edad: 7% entre los 40-60 años, 21% entre los 60-80 años y 35% en mayores de 80 años (13). Los bajos niveles de testosterona relacionados con la edad tienen elementos de hipogonadismo primario y secundario, y presentan las siguientes características: Una disminución de los niveles plasmáticos de testosterona total, libre y un aumento de la SHBG, disminución de la secreción de testosterona en respuesta a estimulación con gonadotrofinas y cambios en el patrón de liberación de LH.

**Tratamiento** Para la suplementación con testosterona, deben utilizarse preparaciones de origen natural. Todas las vías de administración: intramuscular, subdérmica o transdermal, bucal y oral han demostrado ser eficientes y seguras.

El clínico debe conocer la farmacocinética, y las ventajas y desventajas de cada forma de presentación, siendo la decisión tomada en conjunto con el paciente (12). No existe evidencia suficiente para recomendar la sustitución con dihidrotestosterona (DHT) y tampoco se recomienda el

uso de precursores de la testosterona (DHEA, DHEA-S, androstenediol o androstenediona). El uso de 17 alfametil testosterona está contraindicado por la hepatotoxicidad potencial.

Actualmente los niveles séricos de testosterona apropiados como margen terapéutico son entre el nivel inferior y medio del rango de testosterona sérica normal de adultos jóvenes.

Las presentaciones orales de testosterona son poco recomendables y su disponibilidad es escasa. El paciente debe ser evaluado a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento para evaluar la regresión de síntomas y aparición de efectos adversos. Se sugiere monitorizar los niveles de testosterona a los 3-6 meses, siendo el objetivo el aumento de testosterona séricos a rangos normales. Para esto es fundamental conocer las propiedades farmacocinéticas del fármaco involucrado. En cuanto al Enantato y Cipionato de uso intramuscular, se deben medir los niveles séricos en medio de una inyección y otra, ajustando dosis o frecuencia si  $T > 700 \text{ mg/dl}$  o 54% se sugiere suspender la terapia hasta que disminuya a niveles fisiológicos.

También se sugiere realizar una densitometría ósea posterior a 1-2 años de terapia. Además, se debe monitorizar la próstata con APE y tacto rectal a los 3-6 meses y luego de forma anual. En caso de un incremento de concentración del APE  $> 1,4 \text{ ng/ml}$  en 12 meses o una velocidad de ascenso  $> 0,4 \text{ ng/ml}$  en 6 meses, una anormalidad al tacto rectal o HPB muy sintomática (Score AUA IPSS  $> 19$ ) el paciente deber ser derivado a evaluación urológica con rapidez.

Si la respuesta clínica es inadecuada a la sustitución hormonal, para las alteraciones del ámbito sexual y los síntomas del paciente en un periodo de 3-6 meses, la terapia debe ser suspendida y las causas de los síntomas reinvestigados.

En pacientes con cuadro clínico de disfunción sexual y niveles séricos de testosterona límite, una vez evaluada las comorbilidades (ej : Diabetes Mellitus, Síndrome Metabólico, Enfermedad vascular periférica, entre otros) se justifica realizar una prueba terapéutica. La terapia con testosterona se encuentra contraindicada en forma absoluta en hombres con cáncer de próstata o cáncer de mama, tanto en aquellos casos sospechosos como confirmados. Hombres que hayan sido tratados satisfactoriamente de cáncer de próstata y con severos síntomas de deficiencia androgénica, son

potenciales candidatos a terapia de sustitución, siempre y cuando no haya evidencia tanto clínico ni de laboratorio de cáncer residual.

Sin embargo, no existen series clínicas a largo plazo que permitan dar una recomendación en cuanto al lapso de tiempo necesario. Es por esto que la decisión debe ser realizada a través del buen juicio clínico. La apnea obstructiva del sueño no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva no compensada, policitemia (>52%) e hiperplasia prostática benigna con uropatía obstructiva severa (IPSS > 21), representan contraindicaciones relativas, debiéndose tratar y/o controlar la comorbilidad previa al tratamiento. Previo al inicio de terapia con testosterona, se debe realizar un tacto rectal, solicitar un APE sérico y excluir el riesgo de cáncer de próstata preexistente.

**Conclusión** El hipogonadismo de inicio tardío puede ser definido como un síndrome clínico y de laboratorio asociado al envejecimiento del individuo, caracterizado por la presencia concomitante de síntomas y una disminución de los niveles séricos de testosterona (bajo los niveles séricos normales del adulto joven sano)

La deficiencia de andrógenos se expresa por sintomatología variada y poco específica, destacando las manifestaciones de la esfera sexual. En estos pacientes se debe solicitar la medición de los niveles séricos de testosterona total. No se recomienda el uso de tamizaje en hipogonadismo en población general. Los riesgos y beneficios de la terapia con testosterona deben ser discutidos con el paciente. La ausencia de respuesta sintomática en un periodo de 3-6 meses debe hacer suspender la suplementación y buscar otras patologías que expliquen dicha sintomatología. El adecuado diagnóstico y tratamiento de estos pacientes se traduce en una significativa mejoría de la calidad de vida, de la función sexual y sus parámetros metabólicos.

### **3.7 Alteraciones del metabolismo osteo-articulares.**

La correlación entre peso corporal o grasa corporal y alteraciones musculo esqueléticas ha venido siendo reportada en algunos estudios. Un incremento en el peso corporal determina un trauma prolongado y adicional para las articulaciones, sobre todo las que soportan la

mayor carga, esto puede ser determinante para acelerar el desarrollo de osteoartritis, una enfermedad articular no inflamatoria, degenerativa, que se asocia mayormente con la edad avanzada, caracterizada por degeneración y sobre crecimiento de los cartílagos y proliferación y esclerosis ósea.

La asociación entre el incremento de peso y el riesgo para desarrollar osteoartritis de rodilla es mayor en la mujer que en el varón. Por otra parte, no existe evidencia de que la limitación funcional articular pueda ser factor determinante en el incremento de peso, a su vez. Una reducción de 2 o más unidades del índice de masa corporal, sostenido durante un período de 10 años, se asocia con una reducción de más de 50% en el riesgo de desarrollar osteoartritis de rodilla, una recuperación similar del peso determina nuevamente un incremento equivalente en el riesgo.

La obesidad también ha sido asociada con un riesgo incrementado de gota. Una correlación significativa ha sido reportada, entre los niveles de ácido úrico y el peso corporal y es particularmente marcada en el grupo de edades entre 35 a 44 años, declinando esta correlación en los grupos de mayor edad. El dolor originado por osteoartritis mejora con la pérdida de peso pero retorna cuando el peso es recuperado.

La osteoartritis es una enfermedad común del proceso de envejecimiento, caracterizada por roturas cartilaginosas, remodelación y gran crecimiento óseo. En la forma idiopática (primaria), la más común, no se encuentra un factor causal específico. La osteoartritis secundaria es patológicamente indistinguible de la forma idiopática, pero existe una causa evidente de la enfermedad.

La osteoporosis es una enfermedad ósea con una prevalencia que se encuentra en incremento progresivo, especialmente en países desarrollados, pero que no parece tener condiciones de limitación económica y que se encuentra de manera común, también en países en vías de desarrollo.

La enfermedad resulta de una reducción en la masa ósea que determina incremento en el riesgo de fractura, aun con trauma mínimo. Las complicaciones más comunes son: fracturas por compresión de cuerpos vertebrales, del tercio distal del radio y fracturas de las costillas, tercio proximal del fémur y húmero. La reducción edad-relativa de la masa ósea, junto con el incremento de las caídas, determina el aumento de la incidencia de fracturas en personas de edad avanzada. Más del 70% de las fracturas en personas de edad avanzada son atribuibles a la osteoporosis.<sup>23</sup> Las mujeres son más susceptibles a este tipo de lesiones que los hombres, por la acelerada pérdida de masa ósea que sufren a partir de la menopausia. Aproximadamente, el 75% de la pérdida ósea que ocurre en mujeres posmenopáusicas es atribuible a la deficiencia estrogénica.

La obesidad ha sido descrita como un factor de protección contra la osteoporosis, porque se asocia con estrogenemia incrementada y valores de masa ósea mayores, cuando se comparan con mujeres sin obesidad. En la etapa de la postmenopausia la producción ovárica de estrógenos prácticamente se cancela y los niveles de estrogenemia se mantienen, en parte debido a la conversión extra glandular de androstenediona a estrona.

## **Unidad 4 Riesgo cardiovascular global.**

### **4.1 factores de riesgo cardiovascular emergente.**

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las causas más importantes de discapacidad y muerte prematura en todo el mundo. El problema subyacente es la aterosclerosis, que progresa a lo largo de los años, de modo que cuando aparecen los síntomas, generalmente a mediana edad, suele estar en una fase avanzada.

Los episodios coronarios (infarto de miocardio) y cerebrovasculares (ataque apoplético) agudos se producen de forma repentina y conducen a menudo a la muerte antes de que pueda dispensarse la atención médica requerida.

La modificación de los factores de riesgo puede reducir los episodios cardiovasculares y la muerte prematura tanto en las personas con enfermedad cardiovascular establecida como en aquellas con alto riesgo cardiovascular debido a uno o más factores de riesgo.

Esta guía de bolsillo ofrece recomendaciones basadas en la evidencia sobre cómo reducir la incidencia de primeros y sucesivos episodios clínicos de cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular y vasculopatía periférica en dos categorías de personas: I. Personas con factores de riesgo que aún no han presentado síntomas de enfermedad cardiovascular (prevención primaria).

Personas con cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular o vasculopatía periférica establecidas (prevención secundaria).

Las tablas de predicción del riesgo de la OMS/ISH que aquí se adjuntan permiten estimar el riesgo cardiovascular global en la primera categoría de personas. Las recomendaciones basadas en la evidencia expuestas en la Parte I de esta guía indican el tipo de medidas preventivas a adoptar, así como la intensidad de las mismas. Las personas incluidas en la segunda categoría tienen un riesgo cardiovascular alto y requieren intervenciones de cambio de su modo de vida, así como un tratamiento farmacológico adecuado según se muestra en la Parte II de esta guía. En este grupo no es necesario usar las tablas de estratificación de riesgo para tomar decisiones terapéuticas.

Las enfermedades de origen vascular que tienen como base común el estrechamiento de la luz arterial por lesiones ateroscleróticas constituye una causa frecuente de morbilidad por un grupo de enfermedades de alta letalidad constituyendo entre toda la primera causa de muerte en México.

Estas enfermedades (cardíacas-cerebrales-renales y vasculares periféricas), constituyen casi un 40% de todos los fallecidos del país, son producto de la interacción combinada y continuada de un grupo de factores, (factores de riesgo cardiovascular).

Estos factores pueden ser de origen genético o medioambientales, entre estos últimos unos pocos no son modificables, (edad- sexo-raza y antecedentes familiares de enfermedad

vascular prematura), sin embargo, otros muchos si lo son, (hipertensión arterial-tabaquismo hiperlipoproteinemia-diabetes mellitus-obesidad y sedentarismo), más del 80 % de las muertes cardiovasculares son explicables por la interacción de estos factores.

## **4.2 Influencia psicológicas de la enfermedad cardiometabólica.**

La enfermedad cardiometabólica se produce por el resultado de un desbalance energético, una alteración mantenida bien por aumento de la ingesta o por reducción del gasto energético, podría contribuir al desarrollo y mantenimiento de la obesidad, esta patología aumenta la morbilidad y mortalidad como resultados de diversas patologías asociadas, tales como enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, apnea del sueño, enfermedades gastrointestinales, artrosis y cáncer e infertilidad en ambos géneros.

Se ve mediada por factores genéticos se encuentran modulados por factores de comportamiento y una marcada influencia del ambiente, constituyendo un arquetipo de la herencia multifactorial. Cuanto mayor es el número de genes anómalos o de susceptibilidad que presente el paciente, este se encontrará más alejado de la normalidad por lo que su patología será más grave o más precoz.

Los sistemas reguladores neuroquímicos, los depósitos de grasa corporal, la masa proteica, las hormonas y factores pos ingestión intervienen en la regulación de la ingesta y el peso corporal, se indica que la regulación se produce tanto a corto como a largo plazo.

La regulación a corto plazo controla el consumo de alimentos entre comida y comida, y están relacionados sobre todo con los factores que controlan el hambre, el apetito, y la saciedad.

La regulación a largo plazo depende de la disponibilidad de los depósitos adiposos y las respuestas hormonales, e interviene un mecanismo de retroalimentación que consiste en que, cuando se altera la composición normal del cuerpo, si la persona adelgaza, la masa adiposa libera una señal de tipo proteico.

Estas proteínas, liberadas por los adipocitos hacia el torrente sanguíneo, actúan como moléculas de señalización y reciben el nombre de adipocitocinas.

El hipotálamo es la estructura más importante y conocida del Sistema Nervioso Central en relación al control de la ingesta alimentaria, por lo que cualquier alteración en las estructuras nerviosas que gobiernan la ingesta, bien a través de la saciedad o el hambre, pueden conducir a la obesidad.

Los neurotransmisores también se ven involucrados con carácter inhibitor o activador, en la modificación de la ingesta alimentaria actuando sobre el hipotálamo a diferentes niveles, por ejemplo la liberación de serotonina, sustancia que actúa favoreciendo la saciedad, asimismo parecen implicados otros neurotransmisores en el control central alimentario como la noraadrenalina, triptófano y dopamina.

Los receptores cefálicos envían información alimentaria vía nerviosa durante la fase de masticación, salivación, deglución e igualmente la de los quimiorreceptores y mecanorreceptores que al distenderse el estómago con la llegada de alimentos, envían asimismo señales que, integradas en el hipotálamo, desencadenan una respuesta de saciedad. La obesidad se ha considerado una enfermedad de inactividad, ligada a un estilo de vida sedentario, donde puede presentarse la influencia de estados depresivos o ansiedad acompañando en ocasiones de alteraciones en el patrón alimentario del paciente.

El principal determinante de la cantidad de comida es la saciedad, una respuesta a factores endocrinos y neuronales, como la distensión del intestino y la liberación del péptido intestinal colecistocinina (CCK). Estas señales se transmiten al tronco cerebral caudal mediante el nervio vago, en donde se integran diferentes señales para la finalización de las comidas.

El sistema nervioso central regula el balance energético y el peso corporal mediante 3 mecanismos:

1) actúa sobre el comportamiento, incluyendo la ingesta y la actividad física.

2) efectos sobre el sistema nervioso autónomo, que regula el gasto energético y otros aspectos del metabolismo.

3) efectos sobre el sistema neuroendocrino, incluyendo la secreción de hormonas como la hormona del crecimiento, hormona tiroidea, cortisol, insulina y esteroides sexuales.

La obesidad es un problema de salud mental y factor de riesgo de múltiples enfermedades potencialmente graves. El abordaje del paciente obeso es complejo por que traspasa los límites del enfermo, involucra múltiples factores que van desde lo socio cultural, educacional, genético, biológico hasta aspectos psicológicos personales y familiares.

Influyendo también los factores socioculturales tales como la influencia de la cultura en los parámetros de la “figura ideal” y la repercusión de la conducta alimentaria: los aspectos psicológicos asociados a la presencia y mantenimiento de la obesidad, al comer utilizándolo como fuente de gratificación, las repercusiones de la obesidad en la sexualidad y el pobre control de impulsos, son importantes para el manejo de este padecimiento.

**Sociocultural:** En las últimas décadas el énfasis en el atractivo físico, el deseo y el esfuerzo por lograr un cuerpo esbelto, es una condición que afecta a todos los grupos de edad. La mayoría de los estudios realizados en la población adulta revela que alrededor de 40 por ciento de los hombres y 50 por ciento de las mujeres están a disgusto con su cuerpo. La figura ideal en la última década es un cuerpo delgado y en buena condición física.

**Psicológico:** Para entender la conducta de las personas con exceso de peso corporal, hay que comprender lo que significa comer, desde el punto de vista psicológico. En la mayoría de los estudios realizados en la actualidad acerca del comportamiento del paciente obeso, el hallazgo habitual es que el paciente asocia el comer con una fuente de placer, liberadora de tensión y conflicto. Alrededor de 98 por ciento aceptan comer en exceso cuando tienen sentimientos o afectos negativos condición que obviamente repercute en el peso de la

persona, situación que contrasta con los individuos de peso normal, en donde usualmente manejan el conflicto de manera más adaptativa.

**Patrón conductual:** La autopercepción del individuo con obesidad lleva a la necesidad de abstenerse en consumir determinados tipos o cantidades de alimentos, sin embargo esto desencadena una sensación de pérdida de autocontrol, lo que provoca una actitud de desinhibición, y favorece en el aumento de peso y el grado de obesidad.

La familia es un sector importante en la conducta del ser humano, lo frecuente es que exista más de un obeso en la familia, y si no se integra a toda la familia a los cambios de estilo de vida saludable, existe mayor inseguridad y los avances se sabotean durante los intentos en el control de peso, de modo que la familia desempeña una función de equilibrio y cualquier estrategia en el manejo de la obesidad, debería considerar la influencia de la familia.

La población Mexicana está teniendo una modificación en sus patrones de alimentación caracterizada por un consumo creciente de alimentos ricos en colesterol, grasas saturadas, azúcares y sodio, entre otros nutrientes. Asociado a estos cambios se está observando un aumento en las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición, como problemas hormonales entre otros que condicionan deterioro en la calidad de vida y afectan actualmente a la población en ambos géneros en la edad reproductiva.

**Diagnóstico del sobrepeso y de la obesidad:** diagnóstico médico y psicológico - psiquiátrico.

La evaluación médica inicial tiene como objetivo identificar a los individuos con sobrepeso u obesidad, así como a aquellos en riesgo de padecerlos que se pueden beneficiar con la pérdida de peso.

En el estudio de la población con sobrepeso y obesidad, la historia clínica es fundamental para investigar los hábitos de vida, de alimentación y de actividad física; evaluar el riesgo actual y futuro de comorbilidad; e investigar la disposición de cambios de comportamiento del paciente y de su familia.

Al evaluar a los pacientes con sobrepeso y obesidad, se debe realizar una historia clínica específica para determinar la etiología de la obesidad; investigar la historia familiar de obesidad; los factores de riesgo cardiovascular; la comorbilidad asociada; los estilos de vida, con énfasis en el estado nutricional (frecuencia de ingesta de alimentos e historia dietética); y los hábitos de actividad física.

Durante el interrogatorio del paciente con sobrepeso y obesidad es prioritario identificar la edad de inicio de la obesidad, los periodos de máximo incremento del peso y los factores precipitantes, así como excluir las causas secundarias e investigar las enfermedades y las condiciones asociadas.

Se recomienda documentar en el expediente la siguiente información: estatura, peso, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura, signos vitales, hábitos de actividad física y alimentaria, historia familiar de obesidad, antecedente de tabaquismo y/o alcoholismo, empleo de medicina alternativa y síntomas de apnea del sueño, enfermedad cardiovascular y articular.

La historia clínica nutricional requiere identificar los factores de riesgo que causen obesidad y los hábitos alimentarios (tipo y horarios), de actividad física y las fallas de tratamientos previos de obesidad.

La medición de la circunferencia abdominal es sencilla y válida para promover la salud e identificar a las personas en riesgo de enfermedad cardiovascular, trastornos del sueño y diabetes.

Se debe medir la circunferencia abdominal y calcular el IMC para evaluar el riesgo de comorbilidad asociado con la obesidad. La valoración clínica del estado nutricional requiere la exploración física sistemática por órganos y aparatos, con el objetivo de evaluar el estado general y el tipo de distribución de la grasa corporal, así como para obtener medidas antropométricas básicas (peso, talla, perímetro braquial —en el brazo izquierdo o no

dominante—, pliegues cutáneos —tricipital y subescapular izquierdos o del lado no dominante— y circunferencias de cintura y cadera). La medición conjunta de las circunferencias (antebrazo, cintura y cadera) y de los pliegues cutáneos (que miden el tejido adiposo a nivel subcutáneo) permite estimar las áreas muscular y grasa.

Si bien la medición de los pliegues cutáneos es sencilla y solo requiere un plicómetro, sus inconvenientes son la variabilidad de la medida según el profesional que la realice, la dificultad para medir grandes pliegues, y que solo mide la grasa subcutánea y no la visceral.

El médico debe evaluar el nivel de preparación y las barreras al cambio antes de proponer cambiar los estilos de vida para el control de peso mediante un programa, el cual deberá incluir intervenciones de soporte psicológico o psiquiátrico, individual o grupal, en pacientes que presenten ansiedad, depresión, conducta bulímica u otros trastornos de la conducta alimentaria. Los profesionales de la salud deben investigar la posibilidad de trastorno por atracón en pacientes que tienen dificultad para perder y mantener la pérdida de peso.

Durante el interrogatorio del paciente con sobrepeso y obesidad, se debe investigar el empleo de fármacos que interfieran con la pérdida de peso: antiinflamatorios no esteroideos, calcioantagonistas, insulina, inhibidores de la proteasa, sulfonilureas, tiazolidinedionas, valproato de sodio, gapapentina, amitriptilina, paroxetina, risperidona, olanzapina, clozapina y esteroides.

Los estudios bioquímicos que se deben solicitar incluyen biometría hemática completa, perfil de lípidos, pruebas de función hepática, glucosa sérica en ayuno, creatinina sérica, electrolitos séricos (potasio, calcio y magnesio) y examen general de orina.

En la población infantil con sobrepeso y factores de riesgo (historia familiar de enfermedades relacionadas con obesidad, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo), se recomienda solicitar al menos el perfil de lípidos, la cuantificación de las transaminasas y de la glucosa plasmática en ayuno.

### 4.3 Psicopatología y síndrome metabólico.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2001 empezó a utilizar el término “epidemia” para referirse al rápido incremento en las prevalencias de obesidad en casi todos los países del mundo desde los años 1980. En 2014 el 39% de las personas con 18 o más años tenía sobrepeso y el 13% tenía obesidad. Las proyecciones son alarmantes: se prevé que en 2030 la prevalencia de sobrepeso y de obesidad mundiales sean de 89% y 48%, respectivamente.

La obesidad es un factor causal de enfermedades somáticas (síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, cáncer, daño hepático, trastornos endocrinológicos y en la fertilidad, enfermedades respiratorias, artropatías, etc.), merma la calidad de vida, incrementa la mortalidad en países que habían alcanzado su tope de salubridad y tiene un creciente coste económico: la obesidad ocupa el 10% del gasto sanitario global.

Además, se asocia con trastornos psiquiátricos frecuentes (depresión, ansiedad, trastornos de la conducta alimentaria, etc.), es causa de complicaciones psicosociales (baja autoestima, acoso escolar, estigmatización social), y tal vez sea un marcador de rasgo de otras condiciones psicopatológicas primarias (trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno bipolar).

Aspectos emocionales en el paciente con obesidad La obesidad se considera una enfermedad con tres supuestos:

a) aunque se le conocen etiologías variadas que combinan grados de disposición genética con grados de factor ambiental o conductual, su definición descansa solamente en la acumulación excesiva de tejido adiposo.

b) la patogenia se explica con un modelo termodinámico que contempla la acumulación de grasa como función lineal de la diferencia simple entre ingresos y gastos energéticos.

c) hay enfermedad porque la probabilidad de morir o de padecer algunas enfermedades somáticas frecuentes en las sociedades industrializadas (p. ej. diabetes) varía en función del exceso de adiposidad, sin considerar otros riesgos como las psicopatologías que suelen preceder, acompañar y suceder a la adiposidad.

Los factores psicosociales no forman parte del núcleo teórico que fundamenta la terapia endocrinológica estándar, aparentemente lógica pero carente de pruebas empíricas de efectividad a largo plazo tras décadas de aplicación: dieta, ejercicio, consejos sobre hábitos saludables y campañas preventivas.

Sabemos que los factores psicosociales son esenciales en la obesidad, pero no podemos afirmar que haya intervenciones de tipo psicoterapéutico ni psicofarmacológico de eficacia probada, aunque se admite con unanimidad que las intervenciones psicosociales ayudan a motivar hacia el cambio y a mantener la adherencia a nuevos hábitos saludables.

No existe una psicopatología específica del paciente con obesidad, pero sabemos que ciertos factores psicológicos (motivación y resistencia ante el cambio, impulsividad, funciones ejecutivas, regulación emocional y tendencia adictiva) podrían ser patogénicos ya antes de aparecer la adiposidad. Con ello se podrían definir perfiles psicopatológicos que continuasen algunas tipologías de obeso ya conocidas, como las debidas a un proceso de estigmatización del individuo en una sociedad competitiva que perpetúa el descontrol en la ingesta, las psicopatologías que preceden a la obesidad y los efectos adversos de psicofármacos.

La dimensión depresiva causa obesidad y los trastornos mentales operan de modo acumulativo en el riesgo de adiposidad. Hay investigaciones longitudinales que prueban la asociación entre la depresión y la obesidad sin aclarar la dirección causal: en unas la depresión precede y predice a la obesidad,<sup>2</sup> y en otras ocurre al revés.

Faith et al revisaron los estudios longitudinales que hasta 2011 relacionaban sobrepeso, obesidad y depresión: en el 80% la obesidad predisponía a la depresión y en el 53% la depresión se asociaba con la obesidad sin una dirección causal clara.<sup>28,29</sup> Esta asociación parece ser mayor en mujeres que en hombres, sobre todo cuanto más baja es la posición social.<sup>30-33</sup> Un estudio transversal de la Asociación Mundial de Psiquiatría en adultos de poblaciones generales de 13 países encontró en 2007 que, tras ajustar los resultados por edad, sexo y nivel educativo, la obesidad sólo se asociaba con significación estadística en dos categorías del DSM-IV de entre todas las incluidas en la entrevista CIDI: los trastornos depresivos y los trastornos de ansiedad, sobre todo en mujeres, y con más fuerza a mayores IMCs.<sup>7</sup>

De igual modo un estudio poblacional neozelandés de 2008 encontró que solamente los trastornos depresivos y de ansiedad (singularmente, el Trastorno de Estrés Post-Traumático) se asocian con la obesidad en las mujeres.

Un meta-análisis de estudios transversales en población general de 2010<sup>35</sup> concluye que hay asociación, más particularmente en las mujeres. Sin embargo, un estudio transversal en población norteamericana<sup>6</sup> encuentra que la obesidad reduce un 25% la probabilidad de trastorno por uso de sustancias e incrementa un 25% la probabilidad de los trastornos de ansiedad y depresión a lo largo de la vida sin que el sexo afecte al riesgo.

Un meta-análisis de estudios longitudinales hasta 2010<sup>36</sup> confirma que la obesidad aumenta el riesgo de depresión ulterior (OR = 1.55, 95% IC, 1.22-1.98,  $p < .001$ ), sobre todo al considerar el trastorno categorial respecto a la dimensión depresiva; y que la depresión basal predice obesidad ulterior (OR = 1.58, 95% IC, 1.33-1.87,  $p < .001$ ) pero no sobrepeso, sin que el sexo sea un factor relevante. El meta-análisis de estudios transversales de Xu et al.<sup>37</sup> estima que los adultos con obesidad abdominal comparados con controles no obesos tienen una OR de 1.38 (95% IC, 1.22-1.57) de haber tenido depresión, riesgo mayor que el estimado por de Wit,<sup>35</sup> si bien ambos coinciden en que el ajuste por edad y por sexo no afecta el resultado. Pero la revisión sistemática de Atlantis en 2008 cuestiona la importancia

de esa asociación y concluye que la obesidad predice ulterior depresión débilmente, y apenas nada fuera de los Estados Unidos.

Los datos epidemiológicos existentes no permiten extraer conclusiones firmes sobre la asociación entre depresión y obesidad, pero hay estudios de intervención que prueban cómo la pérdida de peso excesivo disminuye los síntomas de la depresión y que la depresión predice peor resultado en la terapia bariátrica. Se han postulado causas neurobiológicas comunes a la depresión y a la obesidad que involucran estados inflamatorios y alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, pero se ha señalado que hasta un 86% de la asociación entre depresión basal y obesidad ulterior es atribuible a los antidepresivos.

La asociación entre constructos psicológicos y obesidad es una tarea clásica de la psicósomática y ofrece hipótesis sugerentes; por ejemplo, el papel causal del estigma<sup>32,38,46</sup> o cómo el exceso de ingesta alivia estados emocionales. Algunos alimentos sabrosos, o el hecho mismo de comer sin hambre, han sido evaluados como fenómenos adictivos comparables a las adicciones clásicas a sustancias (ej.: azúcar vs. cocaína) y a conductas (ej.: alimento vs. conductas de apuesta).

Hoy día se enfatiza el substrato neurobiológico característico de los comportamientos repetitivos orientados a la provisión de placer o de refuerzo inmediato, más que las propiedades químicas de las sustancias de abuso en sí:<sup>49</sup> esto ha permitido entender viejos trastornos de la motivación y de la repetición como formas de adicción que se asocian con cambios cerebrales análogos a los de personas adictas a sustancias clásicas. El DSM-5 ha estrenado una sección de trastornos no relacionados con sustancias que define la adicción como un perfil de conductas en las que cabría la ingesta excesiva sin hambre.

Sin embargo, el trastorno de atracón también se ha estrenado en el DSM-5<sup>1</sup> ubicándose entre los trastornos de la conducta alimentaria. Con este antecedente el objetivo del presente estudio es realizar un análisis exploratorio de la prevalencia de psicopatología en pacientes con obesidad en un contexto clínico no prequirúrgico, además de conocer las

posibles asociaciones con depresión, ansiedad, estrés postraumático y trastornos de la conducta alimentaria.

La depresión es el trastorno con más pruebas de asociación a la obesidad y su destacada presencia en nuestra muestra era esperable: el 80.9% tiene sintomatología depresiva de consideración clínica y un 34% tiene historia previa de diagnóstico de depresión. Sin embargo, no se observa una asociación estadísticamente significativa entre el grado de obesidad (IMC) y el grado de sintomatología depresiva (puntuación del BDI) o ansiosa (puntuación de STAI).

La mayoría de los estudios se refieren a la depresión sin especificar cuándo se opera con una variable escalar extraída de listas de síntomas equivalentes (la puntuación del BDI, por ejemplo), o cuándo se opera con categorías clínicas fiables (los criterios de igual jerarquía del DSM-IV), o con categorías clínicas válidas (la psicopatología descriptiva clásica que jerarquiza los síntomas), o con categorías de investigación (los puntos de corte del BDI).

En el campo de la obesidad es una rareza encontrar especificaciones del subtipo de depresión ineludibles para el psiquiatra clínico: atípica, melancólica, de edad temprana o tardía, monopolar o bipolar, etcétera.

No obstante, cierta laxitud en el diagnóstico de depresión ha sido defendida por quienes proponen un “síndrome metabólico-anímico” con características propias de los obesos.

La vacuidad fenomenológica (como la del DSM-IV) y la necesidad investigadora de reducir los hechos a dimensiones escalares de fácil operación y medida (como la puntuación del BDI) podrían compensarse con metodologías estandarizadas replicables, aplicadas al muestreo y a la elección de los instrumentos de medida y de las técnicas de análisis estadístico que mejor integren las variables mediadoras y de confusión que son habituales en los estudios de comorbilidad somato-psíquica: edad, sexo, posición social, etc.

La desproporción entre mujeres y varones es habitual en la clínica bariátrica y no refleja la distribución real de la obesidad en la población general (en España la obesidad es más frecuente en los varones que en las mujeres, pero en las consultas ellos rara vez superan el tercio). Casi la mitad de nuestra muestra tiene síntomas disfuncionales relacionados con la ansiedad, entendido como una puntuación en STAI por encima del percentil 75: un 56.39% de ansiedad-rasgo y un 48.26% de ansiedad-estado.

Las publicaciones suelen limitarse a la depresión y faltan las que relacionen la ansiedad con la adiposidad, pues algunos estudios muestran asociaciones moderadas en la población general y en muestras clínicas, y hasta se vio una asociación estadísticamente significativa con el trastorno de pánico y la agorafobia<sup>6</sup> (pero un estudio prospectivo poblacional).

mostró que la fobia específica disminuía el riesgo de adiposidad en mujeres, y además los psicofármacos podrían explicar hasta un 32% de los casos de asociación. Sólo el 4.6% de nuestra muestra tiene antecedentes de consumo de sustancias adictivas. Esto concuerda con los estudios epidemiológicos y obliga a reflexionar sobre el modelo adictivo de la obesidad en términos menos simplistas; de hecho, no hay datos de asociación significativa entre la obesidad actual y el consumo actual o pasado de sustancias en poblacionales de los Estados Unidos de América y del Reino Unido.

La marihuana aumenta el apetito, pero no se asocia con un aumento del IMC en estudios controlados, e incluso lo disminuye; aunque la heroína y la cocaína se asocian con peores hábitos dietéticos, la prevalencia de obesidad entre sus consumidores no se modifica estadísticamente con respecto a población general.<sup>68</sup> Podría pensarse que la adiposidad protege de las adicciones, a la vista de los datos de estudios transversales.

Este fenómeno es consistente con la hipótesis de la obesidad como adicción que opera en los mismos circuitos de placer y de refuerzo que otras sustancias, y explicaría por qué comer en exceso parece proteger de otras adicciones y por qué las grandes pérdidas de exceso de peso se han asociado con repentinas transiciones hacia adicciones novedosas.

El estudio poblacional NESARC de los Estados Unidos de América encontró asociación entre el consumo de alcohol y la obesidad en los varones. El estudio prospectivo de una submuestra del NESARC<sup>32</sup> luego detectaría que la adiposidad en los hombres disminuye la incidencia de abuso de alcohol y de otras drogas.

Una observación similar encontramos en nuestra muestra: el 28% de los varones y el 15% de las mujeres tiene historia de consumo excesivo de alcohol, mientras que en el momento de la evaluación (cuando ya todos son definitivamente obesos) los porcentajes bajan al 12% y al 9.4% en varones y en mujeres, respectivamente. Estos datos son congruentes con la hipótesis de la adicción cruzada, en la que una vulnerabilidad básica es compartida por las adicciones a la comida y al alcohol,<sup>69</sup> que se pueden ir alternando en distintos momentos de una vida.

Los sistemas de homeostasis del tejido adiposo y del apetito con o sin hambre (a través de hormonas lipostáticas con acción neuromoduladora como la leptina, la ghrelina y la orexina, entre muchas otras) operan directa e indirectamente en circuitos dependientes de dopamina y de endorfinas que regulan las experiencias de refuerzo y de placer, lo que hace entendibles las experiencias con animales y humanos que muestran respuestas emotivo-conductuales ante la comida que están amplificadas en individuos con variantes génicas o con experiencias previas sensibilizantes, como si fueran más vulnerables a la sobre ingesta y a las escaladas de consumo de drogas, es decir, a una “adicción cruzada”

Las vías involucradas en la gestión de estímulos gratificantes son análogas para la comida y las sustancias de abuso, pero no todas las personas que consumen alimentos hipercalóricos desarrollan descontrol persistente del apetito, igual que la mayoría de los seres humanos no se hacen adictos a la cocaína tras probarla (esto le sucede sólo al 6%).

Debe haber una vulnerabilidad, tal vez hereditaria, que es previa a la sensibilización: en este sentido, hay que destacar que en el 63.5% de las madres y el 34.38% de los padres de los

pacientes de nuestra muestra habían tenido obesidad, haciéndonos dudar entre una heredabilidad genética y una heredabilidad educativa.

Aquí cuenta decir que hay estudios que demuestran más antecedentes familiares de alcoholismo entre probando obesos respecto a los controles, y que esto sucede en una época de transición dietética hacia alimentos procesados de gran “palatabilidad” que podrían estar suplantando al alcohol y otras drogas.

La hipótesis de la hiper/hipo sensibilidad del sistema de recompensa en la obesidad postula que algunos individuos hipersensibles experimentan más la recompensa y son más susceptibles a las propiedades adictivas de los alimentos calóricos y sabrosos: comen más aunque no tengan hambre y el exceso de alimento se transformará en exceso de grasa; el hábito de comer continuado sin hambre acaba recalibrando los circuitos de recompensa dopaminérgicos y con el tiempo se instaura un estado de hiposensibilidad que el individuo trata de compensar ingiriendo más comida.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones: el muestreo no es aleatorio y no se han eliminado sesgos en el proceso de selección de pacientes; tampoco se ha operado con un grupo de controles sanos ni se ha equilibrado la sobrerrepresentación de mujeres; no se ha estratificado el muestreo ni el análisis en función de la edad ni de otras variables como la posición social. Todo ello obliga tomar las conclusiones como pre-limares.

El estudio aporta pruebas que completan y apoyan lo ya sabido sobre asociación entre obesidad y psicopatología: abunda en la depresión, que debería convertirse en un foco de intervención de primer orden y de evaluación de resultados y de pronósticos al tratar con pacientes con obesidad o con depresión.

La sintomatología ansiosa es notable y los trastornos por atracón son frecuentes; finalmente, hay que destacar la baja prevalencia de adicciones a sustancias y la llamativa reducción de los

consumos del pasado (cuando muchos de los pacientes no eran obesos) comparados con los consumos del presente (cuando ya todos tienen obesidad): esta observación concuerda con la hipótesis de la vulnerabilidad cruzada a las adicciones y obliga a ser vigilantes durante el proceso de adelgazamiento de nuestros pacientes.

#### **4.4 Enfermedad mental y síndrome metabólico.**

La relación de los trastornos neurológicos con la obesidad se asocian al descubrimiento de las leptinas en 1994, gracias al cual se dilucidado muchos otros mecanismos hormonales que participan en la regulación del apetito y consumo de alimentos, así como en los patrones de almacenamiento en el tejido adiposo y en el desarrollo de resistencia a la insulina.

Desde el descubrimiento de las leptinas, han sido estudiados otros mediadores como las ghrelinas, orexinas, PYY 3-36, colecistoquinina, adiponectina y las adipoquinas que son mediadores producidos por el tejido adiposo; se piensa que su acción se modifica con muchas enfermedades relacionadas con la obesidad.

Las leptinas y ghrelinas son consideradas complementarias en su influencia sobre el apetito, las ghrelinas producidas por el estómago, modulan el control del apetito a corto plazo (para comer cuando el estómago está vacío y para parar con el estómago está lleno). La leptina es producida por el tejido adiposo para señalar las reservas de grasa almacenadas en el organismo y mediar el control del apetito a largo plazo (para comer más cuando las reservas de grasa están bajas y menos al de las reservas de grasa son altas). Aunque la administración de leptinas puede ser efectiva en un pequeño grupo de sujetos obesos quienes son deficientes de leptina, muchos más individuos obesos parecen ser resistentes a la leptina. Esta

resistencia explica en parte porqué la administración de leptinas no ha mostrado ser eficiente en suprimir el apetito en la mayoría de los sujetos obesos.

Mientras que la leptina y la ghrelina son producidas periféricamente, su control del apetito es a través de sus acciones sobre sistema nervioso central. En particular, estas y otras hormonas relacionadas con el apetito, actúan sobre el hipotálamo, una región del cerebro, central en la regulación del consumo de alimentos y el gasto de energía. Hay varios círculos dentro del hipotálamo, que contribuyen con este rol de integración del apetito, siendo la vía de la melanocortina la mejor comprendida.

El circuito comienza en el núcleo arcuato del hipotálamo, que tiene salidas al hipotálamo lateral (HL) y ventromedial (HVM), los centros de la alimentación y la saciedad en el cerebro respectivamente.

El núcleo arcuato contiene dos grupos distintos de neuronas. El primer grupo coexpresa neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado agouti (AgRP) y recibe señales estimuladoras del hipotálamo lateral y señales inhibitorias del hipotálamo ventromedial. El segundo grupo coexpresa proopiomelanocortina (POMC) y transcritos regulados por cocaína y anfetamina (CART) y recibe señales estimuladoras del hipotálamo ventromedial y señales inhibitorias del hipotálamo lateral.

Consecuentemente, las neuronas NPY/AgRP estimulan la alimentación e inhiben la saciedad, mientras que las neuronas POMC/CART, estimula la saciedad e inhiben la alimentación. Ambos grupos de neuronas del núcleo arcuato son reguladas en parte por la leptina. La leptina inhibe el grupo NPY/AgRP, mientras que estimula el grupo POMC/CART. Por lo tanto, una deficiencia en la señalización por leptina, vía deficiencia de leptina o resistencia a la leptina, conduce a una sobrealimentación y puede dar cuenta por algunas formas de obesidad genética y adquirida.

Actualmente se ha constatado que los pacientes con trastorno mental severo (TMS) padecen un significativo aumento de comorbilidad y mortalidad dado que presentan una mayor

prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, de síndrome metabólico y de padecer diabetes tipo 2.

Ante la falta de estudios válidos, dadas las características inherentes a este colectivo, tradicionalmente se atribuía al suicidio como la primera causa de muerte de los mismos. Hoy se sabe que además de ésta, interviene la disfunción metabólica con la consiguiente enfermedad cardiovascular, y en especial la enfermedad cardíaca coronaria como uno de los mayores contribuyentes a este aumento de mortalidad.

Se define al trastorno mental severo como aquel trastorno mental grave, de duración superior a 2 años que conlleva un deterioro cognitivo y un grado moderado-severo de discapacidad y disfunción social. Los criterios más consensuados son los del Instituto Nacional de Salud Mental de EEUU en 1987 (NIMH, 1987), que incluye tres dimensiones: I. Diagnóstico: Incluye los trastornos psicóticos (excluyendo los orgánicos y aquellas psicosis que padecen mayores de 65 años) - Esquizofrenia - Trastorno esquizoafectivo - Trastorno bipolar - Trastorno obsesivo compulsivo grave - Trastorno depresivo recurrente - Trastorno de personalidad grave Según el CIE-10.

Presencia de discapacidad: disfunción moderada o severa del funcionamiento global, medido a través del GAF (Global Assessment of Functioning, APA, 1987), que indica una afectación de moderada a severa del funcionamiento laboral, social y familiar. Suelen presentar déficit en autocuidados, en autonomía, autocontrol, relaciones interpersonales, ocio y tiempo libre y/o en funcionamiento cognitivo.

Tienen una serie de características comunes, como: - Mayor vulnerabilidad al estrés, dificultades para afrontar las demandas del ambiente. - Déficit en sus habilidades y capacidades para manejarse autónomamente. - Dificultades para la interacción social, pérdida de redes sociales de apoyo que, en muchos casos, se limitan sólo a la familia, y situaciones de aislamiento social. - Dependencia elevada de otras personas y servicios sanitarios y/o sociales. - Dificultades para acceder y mantenerse en el mundo laboral, lo que supone un obstáculo para la plena integración social y favorece la dependencia económica, la pobreza y la marginación.

Comparándolos con la población general, estos pacientes ven multiplicada en dos o tres veces su comorbilidad y mortalidad, lo que supone un importante problema de salud pública

Las causas del aumento de mortalidad de estos pacientes no están del todo esclarecidas, pero se atribuyen a la combinación de: Mortalidad natural: es la causante de los 2/3 del exceso de mortalidad en la esquizofrenia. Las causas más frecuentes son la cardiovascular y los tumores (excepto para el cáncer de pulmón, que varias líneas de investigación afirman que a pesar de tener mayor prevalencia de tabaquismo comparado con la población general tienen una menor prevalencia de cáncer de pulmón).

Sobre esta cuestión crucial se encuentran en la literatura varias versiones no del todo concluyentes. Se sabe que en la fisiopatología de la esquizofrenia existe una neurotransmisión central endógena nicotínica deficiente que produce una alteración en la percepción sensorial. Esta parece ser la principal razón para una mayor tasa de consumo de tabaco en personas con esquizofrenia, representándoles un intento de automedicación. La mayoría de estudios realizados en occidente desarrollado con un ambiente sociocultural particular, aportarían pruebas de que el alto hábito de fumar en la esquizofrenia es universal y se refieren en gran parte a la evidencia de que la nicotina regula directamente la transmisión dopaminérgica en los sistemas mesolímbico y negroestriado a través de receptores nicotínicos, generando un aumento de neurotransmisión dopaminérgica y glutaminérgica en la corteza prefrontal. La nicotina adicional le proporciona un alivio a la hipofunción de la percepción sensorial, mejora el déficit cognitivo y aumenta el rendimiento en la ejecución de tareas.

Ello facilita la desinhibición propia de la enfermedad ya que alivia en especial los síntomas psicóticos negativos. Además, se le atribuye al fumar el aumento del filtrado glomerular con la consiguiente disminución de los efectos secundarios de los neurolépticos y mejoría de la sintomatología extrapiramidal entre otros efectos secundarios que producen.

En controversia, en Oriente, sobre todo en la India se han realizado estudios que avalan que la relación entre el tabaquismo y el estado psiquiátrico no parecen ser solo una serie de factores biológicos, dando importancia a los condicionamientos socioculturales y económicos que podrían influenciar en el comportamiento del fumar. En este país la prevalencia del consumo de tabaco fumado en la esquizofrenia es relativamente baja, dando gran relevancia al cuidado en el control de los hábitos nocivos del paciente esquizofrénico, a la dependencia económica con la familia para adquirir el tabaco, a las sanciones que les puede suponer tanto a ellos como a sus familias y otros factores socioculturales para controlar la prevalencia del tabaquismo.

Trastornos de alimentación: la mayoría presentan conductas de alimentación compulsiva, realizan una dieta pobre en fibra y suelen ser consumidores habituales de sustancias excitantes como el alcohol, la Coca-Cola y la cafeína. Tiene mayor tendencia al sobrepeso y a la obesidad, además del sedentarismo por la dificultad para realizar ejercicio físico.

Las enfermedades cardiovasculares son el mayor contribuyente del aumento de mortalidad. Pierden entre 25 y 30 años de vida en comparación con la población general principalmente asociado a una mortalidad cardiovascular prematura. Entre un 50-75% de los pacientes esquizofrénicos se ven afectados por problemas de índole cardiaca como la enfermedad cardiaca coronaria y por el síndrome metabólico (obesidad abdominal, dislipemia, HTA y DM2) Esto es debido, a que son usuarios crónicos del consumo prolongado de fármacos antipsicóticos por lo que tienen un riesgo aumentado de padecer sus efectos secundarios, que suelen manifestarse según una relación proporcional a la dosis del antipsicótico. Los efectos secundarios de estos fármacos a nivel cardiovascular son la hipotensión ortostática, la alteración de la repolarización cardiaca (alargamiento del QT con riesgo potencial de arritmia y torcida de punta como de muerte súbita), insuficiencia cardiaca congestiva por las alteraciones hidroelectrolíticas que producen (disminución de canales de K) o la cardiopatía dilatada (sobre todo la clozapina); y el síncope neuro cardiogénico.

## Bibliografía básica y complementaria:

- Obesidad y control de peso laguna camacho, antonio trillas.
- Anderson, j.; et al. (2008). “Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic mucilloid for hipercholesterolemis men”. Arch. Intern. Med.
- Dana, sHeila.; brandon, l. (2009). “Efficacy of Slendesta® potato extract”.
- Kemin Health Technical literature. KHBB-017-047. eWe, k.; UebersCHaer, b.; press ag. (2013). “Influence of senna, fibre and fibre plus senna on colonic transit in loperamida-induced constipation.
- [www.sennutricion.org](http://www.sennutricion.org)
- <http://www.eatright.org>
- <http://www.bda.uk.com>
- <http://www.fesnad.org/sociedades/SENC.htm>