

**FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD ARTERIAL****RESUMEN**

Los factores de riesgo de la enfermedad arterial (FREA) anticipan un daño futuro a ese sistema del cuerpo humano. La detección de los mismos constituye hoy el hito indispensable para el diagnóstico y las estrategias preventivas y aún curativas. Por largo tiempo se consideraron a los factores que se originaron como consecuencia de los grandes estudios al promediar el siglo pasado y que tienen vigencia actual. Una simple clasificación los rotuló como tradicionales. Investigaciones posteriores fueron describiendo otros ( nuevos o emergentes) que se agruparon dadas sus acciones: factores de coagulación, psicosociales, inflamatorios, infecciones. Una reciente clasificación, teniendo en cuenta el tipo de impacto, los dividió en causales, predisponentes y condicionales. También se describió un mecanismo, el poder oxidativo con acción sobre el endotelio, en el último tramo del proceso. Ya anteriormente había sido descrito otro mecanismo, la Insulinorresistencia y el hiperinsulinismo que dieron las bases del Síndrome Metabólico que incluye varios factores de riesgo tradicionales.

*Palabras claves:* factores de riesgo tradicionales y emergentes (modificables o no); Síndrome Metabólico. Insulinorresistencia.

**SUMMARY**

The risk factors of arterial disease (FREA) predict a future damage over the

vascular system of the human body. Its detection are considered a key for the diagnostic as well as for the preventive and even curative strategies. For a long time, scientist considered those factors originated as a consequence of large studies during the middle of the last century, with current validity up to our days. A simple classification spoke of them as traditional. Further investigations described the so called new or emergents. factors that where joint together accordingly to their actions: coagulation factors, psicosocial, inflammatory and infectious. A recent classification, taking into account the type of impact, divided them into; causatives, predisposals and conditionals. Also, it was described a mechanism, the oxidative power, with consequences over the endothelium, in the last part of the process. Before, another mechanism was described: the insulin resistance and the hiperinsulinism, bases for the Metabolic Syndrome, that includes a number of traditional risk factors.

*Key words:* traditional and new risk factors. Insulino resistance, Metabolic Syndrome.

Al promediar el siglo pasado, sobrevino una explosión de estudios y ensayos clínicos que cambiaron el rumbo de la medicina; la tecnología y la información corrían paralelas a aquéllos.

En las decisiones médicas, los criterios fundados en el empirismo dieron paso a los basados en investigaciones y estudios con perfil científico (1). Con esta

mentalidad, se inició el Estudio de Framingham (2) que tantas enseñanzas ha dejado y lo sigue haciendo.

Este estudio permitió el reconocimiento de entidades médicas y/o hábitos que significativamente incrementaban el riesgo de desarrollar enfermedad arterial. Nacían así los factores de riesgo de enfermedad arterial (FREA). Nuevas evidencias permitieron incorporar otros factores, como también abrir los FR a otras patologías.

El mejor conocimiento del proceso mórbido aterosclerosis y la detección de nuevos factores, impulsaron a crear clasificaciones de los mismos basadas en diferentes criterios:

1. De acuerdo a su antigüedad, los tradicionales son los conocidos Hipertensión Arterial (HTA), Dislipidemias (DPD), Tabaquismo (Tab), Sedentarismo (Sed), Diabetes (Dia), Obesidad (Ob); el resto son los emergentes: factores de coagulación, factores psicosociales, la inflamación y Proteína C Reactiva altamente sensible, infecciones, hiperhomocisteinemia.(3)

2. De acuerdo a su papel en el desarrollo del fenómeno aterosclerótico (3)

2.a Causales: son los que directamente provocarían el desarrollo de la aterosclerosis: Tab, HTA, Dia, DPD, historia familiar

2.b Condicionales: pueden tener actividad aterogénica propia, sus mecanismos aún no son claros y no está definida su independencia de otros FREA: LDL pequeña y densa, Lipoproteína (Lpa), Síndrome Metabólico, hiperhomocisteinemia.

2.c Predisponentes: modifican los efectos de los FR causales y condicionales (infecciones, factores de coagulación, estrés oxidativo).

2.d Predictores de riesgo: a su vez pueden ser funcionales (como la variabilidad de la frecuencia cardíaca) y

otros orgánicos como la hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) y el calcio en la válvula aórtica.

## CONSIDERACIÓN DE CADA UNO DE LOS FREA

Al sólo efecto de ordenar la consideración de los FREA conocidos, se los agrupará en principio en Tradicionales y Emergentes o nuevos.

A los primeros (tradicionales) a su vez se los rotulará como modificables (o parcialmente modificables): HTA, Ob, Tab, Dia, DPD, Sed.

Dentro de los no modificables: se hará referencia a la edad, sexo, raza e historia familiar.

En los emergentes o nuevos, entre otros, serán abordados: infecciones, Proteína C Reactiva, inflamación, hiperhomocisteinemia, factores de coagulación, funcionales y morfológicos, psicosociales y el estrés oxidativo.

Al finalizar se considerará el Síndrome Metabólico (que incluye varios FREA) y Epidemiología de la Insulinorresistencia y del hiperinsulinismo, bases de aquél.-

Los autores son conscientes de las limitaciones que surgen de estos encasillamientos, pero obran simples razones de orden.

## TRADICIONALES (MODIFICABLES)

### HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La HTA es considerada uno de los FREA más importantes junto con las dislipemias y el tabaquismo. Todos son pasibles de tratamiento o mejor de control farmacológico y aún no farmacológico.

La relación entre ellos es compleja; se conocen sus asociaciones más frecuentes, habiéndose constatado en numerosos estudios que dentro de los HTA había más obesos, diabéticos y dislipidémicos que entre los no hipertensos (4) (Ver más adelante síndrome Metabólico).

El mecanismo exacto por el cual la HTA causa enfermedad arterial no es totalmente conocido.

Las cifras de presión arterial consideradas normales se han ido modificando conforme a estudios y conclusiones de organismos que trabajaron en la materia. De tal modo, el concepto de HTA ha oscilado entre  $> 0 = 120/80$  (6º Registro HTA 1997) y  $> 0 = 160/90$  (grupo de consultantes. Diabetes - OMS 1998); conforme las nuevas guías, deben ser: para la sistólica  $< 120$  mm Hg y para la diastólica  $< 80$  mm Hg. Los pacientes con cifras de sistólica de 120-139 mm Hg o de diastólica entre 80-89 mm Hg son considerados **prehipertensos** (5).

El estadio 1 de HTA : sistólica de 140-159 mm Hg, o diastólica de 90-99. El estadio 2: para la sistólica igual o mayor de 160 mm Hg y para la diastólica igual o mayor de 100 mm Hg.

Existen estudios en el país y particularmente en nuestra provincia (4-6) que ponen en evidencia la magnitud de este problema: la prevalencia de interrelaciones, el comportamiento con la edad y sexo, la falta de conocimiento de la problemática, el bajo porcentaje de los que conociendo su categoría de hipertensos no la tenían controlada, la baja adhesión a los tratamientos prolongados (4).

## TABAQUISMO

El Tab, considerado como una verdadera adicción, es legal en todo el mundo; su consumo se estimula libremente a pesar de que invalida y mata más que cualquier otra enfermedad. En todo el planeta mueren anualmente alrededor de 2.500.000 personas por tabaquismo y la OMS estima que se elevará al triple en la segunda década del siglo que corre.(7) El impacto en nuestro país es que fallecen 40.000 personas al año (en USA, con una población 9 veces mayor, es de 300.000 personas en el mismo lapso) (7) (Tabla N° 1)

Se denomina **fumador** a toda persona que al momento de la entrevista tiene el

hábito, cualquiera fuera el número de unidades (cigarrillos), o a quien fumó hasta hace un año. Se considera fumador también a los que utilizan la pipa. **Ex fumador** se rotula a quien no fuma actualmente y hace más de un año que no tiene la adicción. **Fumador pasivo** es el que no fuma y convive en ambiente de fumadores (4).

Cuando se enciende un cigarrillo, éste libera entre 270 y 300 compuestos. Los de mayor efecto nocivo son: la nicotina, el monóxido de carbono, el 3-4 benzopireno y sustancias irritantes (fenoles, ácidos orgánicos, benzoquininas, acroleinas, aldehidos, peróxido de hidrógeno y ácido cianhídrico) (8,9).

**La nicotina** es un alcaloide que en cantidad cercana a los 20 mg se encuentra en cada cigarrillo y de los cuales 2 mg son inhalados. Crea acostumbamiento y sus efectos son del dominio somático prevalentemente, con conocidos efectos estimulantes a nivel cerebral. A nivel digestivo tendría acción inhibitoria sobre la contracción y secreción gástrica (lo que podría explicar el aumento de apetito en los que abandonan el hábito y de allí el temor a la mayor ingesta de alimentos con el consiguiente aumento de peso; este planteo lo efectúan principalmente las mujeres.). Aquí es donde se debe tratar de convencer al paciente, haciendo notar que un hecho controlable (sobrepeso) no puede cubrirse con un mal mayor (tabaquismo).

A nivel cardiovascular, la nicotina produce una reacción adrenérgica con aumento de la frecuencia cardíaca, leve ascenso de la presión arterial y del débito cardíaco por estimulación directa de los quimiorreceptores carotídeos y la liberación de catecolaminas. Las catecolaminas aumentadas en plasma determinan incremento de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial y del consumo de oxígeno del miocardio (7,8).

**El monóxido de carbono:** es un gas con gran afinidad por la hemoglobina. El bloqueo de la hemoglobina y el de la curva de disociación de la oxihemoglobina reducen la transferencia de O<sub>2</sub> a los tejidos.

No se analizarán en este escrito los agentes cancerígenos (3-4 benzopireno) y los factores irritantes.

La acción aterogénica se produce por la exposición al monóxido de carbono que ocasiona el acto de fumar: se producen lesiones en la endoarteria, aumento de la permeabilidad del endotelio, edema subendotelial favoreciendo el depósito de sustancias lipídicas; además, la transformación de la placa con destrucción del endotelio, acumulación de fibrina y elementos formes de la sangre con producción de trombos. De ahí su acción trombogénica directa, e

indirectamente por incremento de catecolaminas en plasma (estimula su liberación) (7-9).

Estas acciones sobre el aparato cardiovascular se ejercen en forma independiente de los otros factores mayores: HTA, hipercolesterolemia pero existe un accionar sinérgico.

Generalmente el hábito suele comenzar en la niñez o en la adolescencia como lo han demostrado diversos estudios (9,10). No ha sido privativo de individuos pertenecientes a clases altas, sino se lo ha encontrado en general en los de bajos recursos (4).

Tabla Nº 1. Tabaquismo. Prevalencias (Córdoba-RA).

Lugar	Franja	Nº	Prevalencia %			Fuente
			H	M	Glob	
Cba. Pcia: Deán Funes	10/70 años		38	29	33	(4)
Córdoba (Cap)	adultos		44	28	35	(9)
Córdoba (Cap)	9/12 años		9	4	6.5	(10)

## SEDENTARISMO

Hábito que se reconoce por la falta de actividad física adecuada, es uno de los FREAs tradicionales y modificable.

Existen diversos criterios para cuantificarlo pero se lo puede efectuar con bastante precisión calculando las kilocalorías (Kcal) por semana que consume una persona. Para que esto sea posible es necesario conocer las actividades físicas y la duración de las mismas en ese lapso(11).

Actividades como:

1. Fútbol, tenis single, basketbol, rugby: consumen 10 kcal por minuto
2. Tenis doble, paddle, trote: consumen 7.5 Kcal minuto
3. caminatas, natación, gimnasia: 5 kcal. minuto
4. bochas, ping pong, caminatas lentas: 2.5 Kcal . minuto

En base a esta categorización de las actividades, se rotulan como **sedentarios** quienes consumen menos de 500 Kcal semanales; activos entre 500 y 2000 Kcal

y muy activos los que superan las 2000 (11).

La viscosidad sanguínea puede mejorar durante el ejercicio en sujetos sanos y en pacientes con enfermedad arterial periférica (11).

En sus investigaciones Hyde y col. demostraron la relación que existe entre grado de actividad física y el riesgo cardiovascular: los activos tenían un 46% de reducción del riesgo de mortalidad en relación a los sedentarios (11).

La actividad física actúa sobre los FREAs produciendo cambios benéficos: disminuye el peso corporal, mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye la presión arterial; además mejora la utilización del oxígeno muscular, disminuye los triglicéridos y aumenta los HDL C. El monto del ejercicio necesario no ha sido establecido fehacientemente, pero algunos resultados de observaciones recomiendan efectuarlo en forma habitual aún en personas añosas (11,12).

En el Estudio Redifa el 56% de los encuestados eran sedentarios (13). Con diferente metodología el Estudio Deán

Funes (Cba. R.A) arrojó un 24.6% de prevalencia (4).

En dicho estudio poblacional el sedentarismo crecía con la edad tanto en varones como mujeres y fue superior en las últimas desde la quinta década. Además, entre los sedentarios había más hipertensos, diabéticos, obesos e hipertriglicéridémicos que entre los activos.

## OBESIDAD

La Ob se define como un incremento en el porcentaje del tejido adiposo corporal, frecuentemente acompañado de aumento de peso, cuya magnitud y distribución condicionan la salud del individuo (14).

La epidemiología de la Ob muestra que en la actualidad en la mayoría de los países, incluso aquéllos que entran en la denominación de "en vías de desarrollo", **uno de cada 3 adultos tiene obesidad y algo más de 1 de cada 2, tiene sobrepeso.**

Los estudios representativos de la población norteamericana muestran lenta elevación de la prevalencia de Ob desde 1960 a 1970 y a 1980, pero desde ahí a

1990 hubo un brusco incremento dando lugar a que se llamara a este proceso "**epidemia de obesidad**" (15).

Dichas cifras alcanzan valores superiores al 30 % de prevalencia para sobrepeso y Ob. Pero al comparar con estudios llevados a cabo en diferentes países y regiones de América Latina y el Caribe, se observan resultados similares e inclusive, los estudios epidemiológicos llevados a cabo en nuestro país, comparten estos hallazgos (14). Cabe destacar que este aumento se extiende a las poblaciones de niños y adolescentes (15).

Algunos conceptos como el de "transición nutricional" y la teoría de Neel de "genotipo ahorrador" ayudan a comprender las razones de este alarmante incremento (14).

Para el diagnóstico de obesidad se emplea el cálculo del Índice de Masa Corporal, que relaciona el peso corporal con la talla. La determinación del perímetro de la cintura, a su vez, ayudará a determinar si se trata de obesidad abdominal (también llamada visceral o central o androide) o fémoro-glútea (denominada también ginoide) (14).

El siguiente cuadro muestra la clasificación del peso corporal, de acuerdo al Índice de Masa Corporal. Tabla N° 2.

Tabla N° 2. Obesidad (IMC)

Clasificación de la Obesidad según el IMC		
Criterios de clasificación de la OMS (1998) aceptados por consenso		
Peso	IMC	Riesgo
Bajo peso	< 18,5	Bajo (aumento de riesgo de otros problemas)
Normal	18.5 - 24.9	Peso normal (peso saludable)
Preobesidad	25 - 29.9	Aumentado
Obesidad grado I	30 - 34.9	Moderado
Obesidad grado II	35 - 39.9	Severo
Obesidad grado III	≥ 40	Muy severo (Obesidad mórbida)

Las categorías:  
**Sobrepeso:** incluye a todas las personas con IMC ≥ 25  
**Preobesidad:** denomina a las personas con IMC 25 - 29.9  
**Obesidad:** cuando el IMC es ≥ 30

Tomado de  
Braguinsky y col.  
(Curso de Posgrado  
sobre Obesidad.  
2002.)

La obesidad con distribución central del tejido adiposo juega un rol clave en el Síndrome de Insulino-resistencia, el que incluye hiperinsulinemia, HTA, dislipemia, trastornos de la tolerancia a los hidratos de carbono, incluida la Día tipo 2 y un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (14-18). La fisiopatología de este trastorno es compleja e involucra factores genéticos, endocrinológicos, ambientales y socio-culturales.

El gran número de personas afectadas por este síndrome y sus consecuencias le confieren una creciente atención sanitaria.

## DIABETES

La Día constituye un factor de riesgo principal para morbilidad y mortalidad cardiovascular; esta condición incrementa la posibilidad de desarrollar enfermedad coronaria, cerebrovascular o enfermedad arterial periférica en aproximadamente cuatro veces. (19,20)

El efecto de la Día sobre la aterosclerosis es tan pronunciado que el beneficio de pertenecer al género femenino se pierde en las mujeres con Día, quienes presentan índices de enfermedad vascular similares a los de los hombres con la misma patología (19).

La Día afecta a aproximadamente cien millones de personas en el mundo (21).

El 5 % de ellas padecen Día Tipo 1, también conocida como Día insulino-dependiente. El 90-95 % presentan Día Tipo 2 o no insulino-dependiente, cuya incidencia está aumentando en forma alarmante, sobre todo por patrones del estilo de vida que contribuyen al desarrollo de obesidad (22). Dicho aumento afecta también a la población de niños y adolescentes (23). En Argentina la prevalencia de Día asciende a más del 7 % de la población (24).

**CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES** (American Diabetes Association. Standard of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus) (Position Statement). Diabetes Care 2002; 25 (suppl 1): S33-49

1. Glucemia al azar igual o superior a 200 mg/dl, en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso inexplicable).

2. Glucemia en ayunas, de al menos ocho horas, igual o superior a 126 mg/dl.

3. Glucemia igual o superior a 200 mg/dl, a las ocho horas de una prueba de sobrecarga oral con 75 g de glucosa.

En las dos últimas opciones es necesario comprobar el diagnóstico con una nueva determinación de glucosa en ayunas o sobrecarga oral de glucosa.

En cualquiera de los casos la determinación se hará en plasma venoso con métodos enzimáticos.

Cuando los niveles de hiperglucemia de un paciente no alcanzan las cifras diagnósticas de Día, éstos se pueden clasificar en:

1. Glucemia Basal alterada o Glucemia alterada en Ayunas. Cuando los niveles de glucemia basal están entre 110 y 125 mg/dl.

2. Intolerancia a la glucosa. Pacientes con niveles de glucemia, a las dos horas del test de tolerancia oral a la glucosa, entre 140 y 199 mg/dl.

En ambos casos existe un riesgo cardiovascular aumentado. Se ha demostrado que modificaciones en el estilo de vida (dieta, ejercicio y control de peso) reducen este riesgo y también la proporción de pacientes que evolucionan a Día.

Diversas anomalías que se verifican en las personas que presentan esta enfermedad, tales como la disfunción endotelial y de las células de músculo liso, la propensión a la trombosis, trastornos en la producción y utilización de óxido nítrico, incremento en la actividad de transcripción del factor nuclear pro inflamatorio Kappa B (NF- $\kappa$ B), el incremento de sustancias reactivas de oxígeno asociadas a la hiperglucemia crónica y a la formación de productos finales de glucosilación avanzada así como al incremento de ácidos grasos libres, contribuyen a los cambios ateroscleróticos y sus complicaciones.

El nexo entre Día tipo 2, obesidad y enfermedad cardiovascular está dado por la insulino-resistencia. Estas patologías

forman parte del síndrome metabólico, junto a otros componentes como HTA e hipertrigliceridemia. El diagnóstico precoz y el enfoque preventivo y terapéutico oportunos constituyen desafíos actuales para la atención de salud de nuestra población.

## DISLIPIDEMIAS

Desde principios del siglo pasado se conocen aspectos del metabolismo lipídico y su relación con la placa de ateroma. Pero la adecuada correlación de la realidad anatopatológica y los eventos que ocurren se produjeron con los grandes estudios al promediar el mismo siglo:

Seven Countries Study (23), el estudio de Framingham (2) y el Múltiple Risk Factors Intervention trial (MRFIT) (24). A partir de esta abrumadora información acerca de la trascendencia de la hipercolesterolemia se realizaron campañas de intervención en numerosos países del planeta.

El Colesterol es indispensable para el organismo por la formación de membranas y hormonas esteroideas pero perjudicial para la pared arterial.

El colesterol HDL es, por sí sólo, un importante predictor de riesgo de enfermedad arterial, como lo demostró el estudio PROCAM (25). Los valores normales y anormales se muestran en la tabla N° 3.

Tabla N° 3. Valores normales y anormales de LDL C, CT, HDL C y Triglicéridos. (Ref. ATP III)

	LDL C	Colesterol T(CT)	HDL C	TG
Óptimo	< 100	< 200	> 40	< 150
Elevado cerca del óptimo	100-129			
Boderline Alto	130-159	200-239		150-159
Alto	160-189	> = 240		200-249
Muy alto	> = 190			> 500

Cifras: mg dl.

Existen diferentes guías sobre detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia; quizás las más destacadas son las de la Sociedad Europea de Cardiología y la del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol de los Estados Unidos. De éste, el panel de tratamiento del adulto (ATP III), aporta los datos que tienen mayor aplicabilidad en nuestro medio (26).

La primera comunicación (ATP I) señala estrategias de prevención primaria para cardiopatía isquémica en aquellos individuos con HDL Colesterol  $> 0 = 160$  mg/dl o aquéllos con valores limítrofes (130-159 mg/dl) con más de 2 factores de riesgo. El ATP II afirma los conceptos

anteriores y agrega como hecho más importante el intensivo manejo del LDL Colesterol en personas con cardiopatía isquémica firme, estableciendo un nuevo valor de corte del LDL Colesterol =  $< 100$  mg/dl.

El ATP II agrega un nuevo enfoque en prevención primaria en personas con múltiples factores de riesgo. Muchos de éstos son considerados en la categoría de riesgo "equivalente" y deben colocarse dentro de objetivos similares a los de la prevención secundaria. Esta situación de riesgo equivalente, comprende a aquellos individuos que tienen riesgo de padecer un evento isquémico equivalente de aquéllos que ya lo han padecido (mayor al

20% en 10 años según la ecuación de riesgo de Framingham) (2). Estas situaciones son otras formas de enfermedad aterosclerótica (arterial periférica,

aneurisma de aorta abdominal, enfermedad carotídea sintomática), presencia de diabetes ó FREA múltiples (Ver sección III, Prevención), Tabla N° 4.

Tabla N° 4. Colesterol en la Rep. Argentina (valores poblacionales medios).

Estudio	Nº Ind	Edad prom.	C(.)	HDL(.)	TG(.)
D. Funes (Cba) (4)			190	45	139
EMSAC (RA) (26)	1265	45 años	215	48 54	148 118
Estudio Tucumán (27)			211 137		65
Pol. Fed. Arg. Bs. As (28)			202	50	145
FAROS (Rosario) (29)			196		

(.) mg dl. (4): Madoery R y col. (26): SAC (RA). (27): Koch F y col. (28): Tartaglione. JE y col. (29): Piskors D y col.

## MENOPAUSIA

El envejecimiento de la población mundial y el aumento en la expectativa de vida plantea nuevos retos a las sociedades del futuro, especialmente, en la calidad de vida de sus habitantes. La enfermedad coronaria es la causa más frecuente de muerte en los países occidentales, desencadenando muerte súbita en un tercio de los casos. En el año 2000 se produjeron 16,7 millones de muertes por enfermedad cardiovascular en todas las edades, 8 millones de hombres y 8,7 de mujeres, según la Organización Mundial de la Salud.(30,31).

En las mujeres, se presenta 8 a 10 años después que en los hombres. Después de los 60 años de edad, la enfermedad coronaria constituye la principal causa de muerte.(32,33)

A pesar de que se subestima su presencia en la mujer, esta etiología supera el número de decesos que ocurre por diversas causas: cáncer, enfermedad vascular cerebral, enfermedades infecciosas, etc, en mujeres mayores de 65 años.(34)

Debido al efecto protector de los estrógenos sobre el perfil lipídico, la enfermedad coronaria es poco común en

mujeres premenopáusicas. Éstas poseen menores niveles de LDL-C y mayores niveles de HDL-C; por el contrario, las postmenopáusicas presentan casi siempre descenso en los niveles de HDL-C y ascenso en los niveles de LDL-C con disminución de las apolipoproteínas A y B. (33)

Los estrógenos tienen además otros efectos beneficiosos: contra la trombosis arterial, al disminuir el fibrinógeno; incrementan la sensibilidad a la insulina, producen secreción de óxido nítrico por parte del endotelio, causando vasodilatación arterial y disminuyen la progresión de la desmineralización ósea.(34)

Esto explicaría la menor incidencia de eventos coronarios en mujeres jóvenes con respecto a hombres de la misma edad.

## FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD ARTERIAL NO MODIFICABLES

La edad, el sexo y la historia familiar de enfermedad aterosclerótica (fundamentalmente si es temprana), son considerados FREA no modificables. Aún como tales deben reconocerse porque

pueden incidir en decisiones diagnósticas, terapéuticas y preventivas.

1) Edad: 45 años en los hombres y 55 en las mujeres han sido adoptados como límites entre el bajo y el alto riesgo (2).

2) Sexo: la explicación de que las mujeres más tardíamente que el hombre tienen su umbral de riesgo es debido a la protección que le producen los estrógenos lo que conlleva tres veces menos riesgo que los hombres. Durante la menopausia aumenta el riesgo, equiparándose ambos sexos recién a los 75 años (34).

3) Historia familiar: la historia familiar de enfermedad aterosclerótica tiene valor siempre, pero en especial cuando es precoz (3).

Factores como Diabetes, Hipertensión arterial y Dislipidemias tienen individualmente probada carga hereditaria (3).

En lo que respecta a si la transmisión de las características de aterosclerosis es de ambos padres por igual: no prima ninguno de ellos; las evidencias demostraron que ambos con igual fuerza pueden efectuarla, a diferencia de la Diabetes II, que se transmite preferentemente a través de la madre (35,36).

4) Raza: conforme a investigaciones de Doherty y col. tienen baja prevalencia de calcio en las arterias coronarias los de raza negra en relación a los blancos.

No obstante, los de raza negra de alto riesgo, sufren mayores eventos que los blancos apoyando el concepto de que hay diferencias sociales en la historia natural de la enfermedad arterial (37).

## **FACTORES DE RIESGO ARTERIAL NO TRADICIONALES NUEVOS O EMERGENTES**

### **HIPERHOMOCISTEINEMIA**

La homocisteína (HCT) es un aminoácido que se forma a partir del aminoácido esencial metionina que contiene sulfuro; puede ser transulfurada a cisteína por medio de la reacción que depende de la metionina (3,38).

También puede ser remetilada por las reacciones de la vit. B12 ó los folatos. El déficit de las concentraciones de B6, B12 o folatos pueden ser expresión de los niveles de homocisteína. Ésta circula por la sangre ligada a proteínas y sólo el 1% es homocisteína libre. La HCT total tiene un valor normal que varía entre 5 y 15 mmol/L. Los niveles elevados se correlacionan con la enfermedad vascular arterial y también con la venosa (3,39). Existe un desorden metabólico congénito autosómico recesivo. La condición heterocígota se da en 1 de cada 100 casos en la población general, produciendo hiper HCT aislada (40).

También puede estar elevada en situaciones fisiológicas (edad avanzada, sexo masculino, post menopausia) y patológicas (insuficiencia renal, hipotiroidismo, deficiencia de vit. B6, B12 y ácido fólico) (41).

El daño vascular que produce estaría en función de los siguientes mecanismos: injuria endotelial, fibrosis de la pared arterial, acentuación de la agregabilidad plaquetaria, efecto procoagulante y oxidación de LDL C (42,43).

Se ha sugerido aumentar la ingesta de ácido fólico en 200 mg por día para tratar de reducir la concentración de homocisteína en aproximadamente 4 mmol/L (3)

La American Heart Association ante la falta de evidencia absoluta de su valor, no recomienda el dosaje de HCT total en forma rutinaria, pero estaría indicado en casos especiales (3).

## **FACTORES DE COAGULACIÓN**

Los factores de coagulación y los hemostáticos han sido considerados como los disparadores de accidentes cardiovasculares: la formación de trombos constituyen el elemento central de estos eventos.(44). Son factores emergentes y según la clasificación de Conde y col (3) serían predisponentes.

El **fibrinógeno**, así como otros factores de coagulación, participan activamente en el proceso de aterogénesis. Se ha demostrado que los accidentes

cardiovasculares son más frecuentes en la mañana cuando existe un estado de hipercoagulabilidad. Es un procoagulante y reactante de fase aguda; ambos se vinculan con episodios arteriales agudos(45). También existe relación entre fibrinógeno elevado y otros FREA (tabaquismo, obesidad, sedentarismo, diabetes, hipercolesterolemia, menopausia) (46).

No se recomienda su uso rutinario (costo, inexistencia de estandarización de su dosaje y carencia de datos concluyentes sobre su valor como FREA) (3).

### **INFLAMACION. PROTEINA C REACTIVA ALTAMENTE SENSIBLE (A.S)**

El proceso aterosclerótico tendría un componente inflamatorio que está presente en todas las etapas; en las más avanzadas, aparece la proliferación tisular y fibrosis. Se ha expresado que existe inicialmente una injuria en el endotelio cuando el proceso comienza, que se manifiesta por disfunción del mismo; como consecuencia se altera su homeostasis, incrementándose la adhesividad plaquetaria y leucocitaria (3). También aumenta la permeabilidad vascular y las propiedades procoagulantes. Toda esta cascada de eventos lleva a la génesis de moléculas vasoconstrictoras, citocinas y factores de crecimiento celular (47). En la 2ª Sección, se explicará la metodología de estudio de la inflamación; aquí sólo breve referencia a la Proteína C Reactiva (a.s) (48).

Proteína C Reactiva: numerosos estudios han demostrado la asociación entre PCR (a.s) y manifestaciones de aterosclerosis. En el Physican Health Study, estudio prospectivo de varones aparentemente sanos, PCR (a.s) en plasma obtenido muchos años antes de los eventos agudos, los predijo (49).

### **INFECCIONES**

Este factor ha sido considerado, por Conde y col. como predisponente, es decir aquéllos que modifican los causales y los

condicionales, participando indirectamente del proceso aterogénico (3).

Con bibliografía abundante se comenzó a ver a la arterioesclerosis como una enfermedad inflamatoria (50, 51). En los últimos años se ha venido comunicando que la exposición a ciertos virus y bacterias estaba ligada al desarrollo de la enfermedad arterial. Trabajos experimentales (pollos infectados con *virus herpes aviario*), desarrollaban lesiones ateroscleróticas, máxime si eran hipercolesterolémicos. Si se los inmunizaba contra el virus del herpes, no aparecían lesiones (52).

Spodick y col. publicaron la experiencia de 150 pacientes admitidos con diagnóstico de infarto agudo de miocardio y con alta incidencia de infecciones respiratorias precediendo al episodio agudo; éstos fueron comparados con un grupo control sin infecciones previas (3). Como éstas, existen numerosas publicaciones en las que están involucradas infecciones por *chlamydia neumoniae*, *Helicobacter pylori*, *bacteroides Gingivalis*, *citomegalovirus* y enfermedad arterial aterosclerosa(53-56). Danesh y col. detectaron la presencia de *Chlamydia* en 52% de lesiones ateromatosas y en 5% de arterias normales (56). Las evidencias de asociación entre *chlamydia* y aterosclerosis son robustas, aunque la secuencia temporal entre infección y arteriopatía no es aún clara; podrían ser necesarios estudios de intervención randomizados para tratar de arrojar luz en algunos aspectos. Pero sin dudas, abren nuevos caminos en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad arterial (52).

### **PSICOSOCIALES**

Se considerarán: el estrés psicológico, las personalidades y la alexitimia

#### **Estrés psicológico**

El estrés activa el sistema simpático-adrenal y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.. Esto se manifiesta por aumento de la secreción de catecolaminas, disminución del tono vagal, secreción de cortisol y activación del eje renina



angiotensina-aldosterona. Estos mediadores ayudan al organismo por breves períodos de tiempo; cuando se repiten con frecuencia, hay falta de adaptación a los mismos o es imposible cortar el circuito, se activan mecanismos compensatorios que derivan en procesos en la adaptación. Estos cambios se han demostrado en varones sanos, de baja condición socio-económica; es decir causas socio-económicas adversas que contribuirían precozmente al desarrollo del Síndrome Metabólico.

El estrés puede precipitar episodios de isquemia miocárdica en individuos con enfermedad coronaria, captados a veces por procedimientos como el electrocardiograma y ecocardiograma (57,58).

**Estado psicológico**

La angustia, la hostilidad, la ansiedad y la depresión han sido comunicados como factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad arterial aterosclerótica (59,60).

En los años 80 se describieron dos tipos de personalidades: A y B; la A se caracterizaba por agresividad, hostilidad y sentido crónico de la urgencia. La B se contraponía a la A; esta última, la más investigada, fue la primera en ser considerada como FREA (24).

Alexitimia: es la imposibilidad parcial o total del individuo de expresar sus sentimientos; fue rotulada como personalidad tipo D (61).

Es una construcción psicológica que consiste en la dificultad para expresar con la palabra estados afectivos y diferenciarlos de sensaciones corporales. Existe carencia de capacidad de introspección. Sus rasgos esenciales son: pensamiento simbólico reducido, capacidad para la fantasía limitada. Los rasgos accesorios son: trastornos de la capacidad de empatía, impulsividad, inmadurez, introversión (62).

Se efectúa el diagnóstico de alexitimia con encuestas - escalas preparadas al efecto (63).

Los pacientes con personalidad tipo A o hiperreactores duplicaron el riesgo de

padecer EA coronaria. Pero también los tipo D, con emociones negativas y tendencia a inhibir sus propias expresiones; Danollet y Brutsaert estiman que los accidentes isquémicos son 4.7 veces mayores en los portadores de este comportamiento psicológico (61).

Existen estudios de grupos seleccionados de individuos, pero los poblacionales son escasos. Uno realizado, en una localidad de esta provincia de Córdoba - RA (Oncativo, 11500 habitantes) estudió los convencionales y algunos emergentes (fibrinógeno y alexitimia, entre otros). La prevalencia de alexitimia fue elevada (y posiblemente con alguna relación a la etnia predominante: italianos del norte). No hubo vinculación entre este factor y los clásicos (factor independiente), excepto con obesidad.

Es probable que se deba seguir a esos pacientes en el tiempo y aconsejar lo que los psiquiatras y psicólogos sugieran (62).

La situación socio-económica individual ha sugerido que influye en la aparición de estas manifestaciones (63).

**FUNCIONALES Y MORFOLÓGICOS**

Se estiman como **de riesgo funcional** (3):

La variabilidad de la frecuencia cardíaca ante necesidades metabólicas del organismo y durante la actividad física se presenta este fenómeno. Su no ocurrencia genera condiciones de alto riesgo por la posibilidad de arritmias. Su explicación se centraría en la disfunción del sistema nervioso autónomo que puede epilogar en muerte súbita (64-65). Se volverá a este tópico en esta misma sección en Síndrome Metabólico y en la sección N° 2.

Respuesta de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio: el aumento de la frecuencia después del ejercicio como ocurre en normalidad, se debe a supresión vagal e incremento de la actividad simpática.

La disminución de la misma inmediatamente después, sería debido a una reactivación del parasimpático que ha sido considerado como predictor de mortalidad independiente del ejercicio (65).

Los factores de Riesgo Morfológicos  
 Hipertrofia ventricular izquierda (HVI): consecuencia muy frecuente de la hipertensión arterial, es un marcador de riesgo de aquélla (3).

La esclerosis valvular aórtica: es el engrosamiento y calcificación de la válvula aórtica, en general sin estenosis significativa. Suele ser común en los sujetos mayores de 65 años y se ha observado un incremento del 50% de riesgo de infarto de miocardio y muerte cardiovascular, aunque sin explicación satisfactoria (65).

En la sección 2, se hará referencia a los métodos complementarios de diagnóstico, entre ellos al índice íntima/media de la pared carotídea. Además, a la tomografía computarizada ultrarrápida de alta definición.

### ESTRÉS OXIDATIVO

Las reacciones que provocan los radicales libres de oxígeno tienen vinculación con la aterosclerosis. (66) Así el C LDL oxidado, por mecanismos químicos, atrae monocitos circulantes, aumenta el número de macrófagos en el subendotelio y aumenta la oxidación de LDL. Este fenómeno altamente citotóxico, actúa sobre las células endoteliales produciendo o agravando la disfunción endotelial con vasoconstricción; además tiene efecto procoagulante y es factor de proliferación celular.

Se ha comunicado que el uso de antioxidantes como la vitamina E, el alfa tocoferol, podrían ser de utilidad, hecho que no ha sido corroborado por algunos estudios (66).

El hierro y el cobre contribuyen a catalizar reacciones que producen los radicales libres.

(En la Sección 2º se volverá sobre este tópico)

### SINDROME METABOLICO

Con relativa frecuencia en medicina se comprueba que asociaciones de síntomas y signos muy comunes en la práctica diaria,

transcurren durante mucho tiempo hasta que se encuentra su nexo fisiopatogénico común, para que se constituyan en verdaderos síndromes clínicos; tal vez el de **resistencia a la insulina (IR)** sea uno de los ejemplos más típicos. Inicialmente se conoció la resistencia al efecto periférico de la insulina y luego los cambios que ésta generaba, su manera de evaluarla (67), hasta que en 1988 esta asociación de elementos clínicos en torno a la insulino-resistencia (IR) e **hiperinsulinismo** fue magistralmente descrito por Reaven con el nombre de Síndrome X inicialmente, y **Síndrome X Metabólico** posteriormente, incluyendo a la hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, HDL bajo, e intolerancia a los hidratos de carbono como sus miembros constitutivos, todos ellos causados por el aumento de la resistencia al efecto periférico de la insulina y posiblemente a su lógica consecuencia, el hiperinsulinismo compensador (68). Posteriormente, gran cantidad de trabajos de investigación básica, clínica y epidemiológica han permitido conocer hoy con mayor exactitud no sólo su prevalencia y fisiopatología sino también sus intrigantes asociaciones clínicas, hasta llegar a su actual denominación como Síndrome Metabólico.

Insulinorresistencia y Síndrome Metabólico no deberían ser indistintamente usados, pues el primero expresa la alteración del depósito de glucosa mediado por insulina en el músculo esquelético y el segundo un agrupamiento de elementos fisiológicos y clínicos que incluyen IR, Hiperinsulinismo, Obesidad Central, Intolerancia Glúcida, Dislipidemia, Hipertensión Arterial, desórdenes hemorreológicos de la fibrinólisis y disfunción endotelial. (69)

**Causas y variaciones raciales:** no es fácil saber cuánto tienen que ver en la expresión de este desorden metabólico sobre la célula muscular o adiposa las causas heredadas o las medio ambientales y si la primera es causa de IR o consecuencia de acúmulo de grasa en el abdomen. La obesidad abdominal precede

el desarrollo de IR en descendientes de diabéticos tipo II.

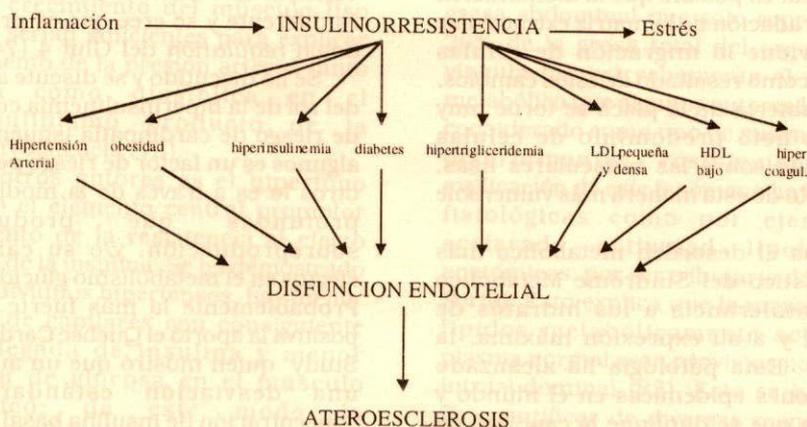
De acuerdo a esta hipótesis, los individuos pertenecientes a razas que vivieron en situaciones de bajo o inestable aporte de alimentos, posiblemente sobrevivieron acumulando reserva grasa en el abdomen en épocas de bonanza.

Cuando este modelo genotípico se enfrenta a situaciones medioambientales

de alto aporte de nutrientes y bajo nivel de actividad física, característicos de las sociedades occidentales, se desarrolla un fenotipo que resulta inadecuado y se desencadena insulinoresistencia.

Este fenómeno es más prevalente en algunas razas humanas, teniendo mayor representación en los indios americanos y asiáticos polinesios, siendo menor en caucásicos y negros (70).

Figura Nº 1.



**Componentes del síndrome:** como se expresó anteriormente existen diferentes caminos para explicar las causas fisiopatológicas que generan el síndrome.

De este modo parece interesante dividir las anomalías constitutivas del síndrome en **Metabólicas, Funcionales y Estructurales** como un intento de mejor ordenamiento.

**Metabólicas:** dentro de las causas metabólicas, la más precoz y tal vez la más estrictamente relacionada a IR parece ser la Hipertrigliceridemia, no sólo basal sino también post prandial. El aumento de Triglicéridos (TG) pareciera ser el factor tal vez más determinante del nivel de HDL sobre todo del HDL2, más rico en APO A1 y A2, responsable del transporte reverso del colesterol. También es responsable del tamaño de la partícula LDL; en presencia de TG aumentados hay un claro predominio del patrón B pequeña

y densa, fuertemente aterogénica en detrimento del A grande y esponjosa. Este desorden del metabolismo lipoproteico posiblemente tenga como causa inicial el gran aporte de ácidos grasos libres que recibe el hígado; éste los capta y dispone así gran cantidad de sustrato para formar TG, que son enviados a la circulación general en forma masiva como grandes partículas de VLDL muy ricas en TG. La producción de TG por parte del hígado y su ulterior metabolismo por parte de Lipoproteinlipasa son mecanismos intensamente insulinosensibles y precozmente alterados en individuos insulinoresistentes (71).

Otro de los cambios metabólicos característicos de la diabetes y de individuos obesos insulinoresistentes es la **marcada alteración del sistema fibrinolítico** que se pone de manifiesto por un importante aumento de la expresión

tisular de PAI 1 (factor inhibidor del activador del plasminógeno) deteriorando la relación (TPA: factor activador de la actividad del plasminógeno) TPA/PAI 1 con alteración del equilibrio de fibrinólisis que como consecuencia final lleva a menor producción de Plasmina. Este mecanismo seguramente está presente en la trombosis que ulteriormente lleva a la oclusión coronaria y también a los fenómenos de reestenosis. También la reducción de la actividad de fibrina por altos niveles de PAI 1, se ha vinculado con la inestabilidad de la placa; es posible que la disminución de la degradación de la matriz extracelular que previene la migración de células permita, como resultado de estos cambios, que la cubierta de la placa se torne muy fina con neto predominio de células espumosas sobre las musculares lisas, haciéndolo de esta manera más vulnerable (72).

Quizás el desorden metabólico más característico del Síndrome Metabólico sea la intolerancia a los hidratos de carbono, y a su expresión máxima, la Diabetes. Esta patología ha alcanzado proporciones epidémicas en el mundo y se espera que se duplique la cantidad de diabéticos de 1994 al 2010. En distintas razas y grupos humanos se observa siempre una clara predisposición genética aunque aún no se conoce con exactitud cuáles genes son los involucrados, pero esta sola predisposición no es suficiente para causar la Diabetes tipo II; se hacen necesarios factores medio ambientales. En la patogenia de la Diabetes II intervienen por lo menos dos causas principales, que se expresan de manera diferente y cuya consecuencia final es la hiperglucemia; éstos son la insulinoresistencia y la pérdida de la funcionalidad de las células B. Una de las más notorias características de la insulinoresistencia en el metabolismo glúcido, es la disminución de la captación de glucosa por los tejidos periféricos y la sobreproducción de glucosa por parte del hígado, producto de la alta oferta de ácidos grasos libres. En estadios tempranos de la enfermedad el sujeto tiene hiperinsulinismo compensador pero no hiperglucemia (73).

Los avances en la biología molecular permiten conocer hoy con bastante certeza que en el músculo esquelético la causa de IR es la alteración del transporte intracelular de glucosa por deficiente percepción de señales por parte de su transportador normal Glut 4 y no por falta del mismo. Esta alteración de la percepción puede ser debido a causas inherentes al propio tejido o por factores externos circulantes como la hiperglucemia, aumento de ácidos grasos libres o aumento del Factor de Necrosis Tumoral alfa. La IR de las células adiposas es diferente y se cree que es producto de *down regulation* del Glut 4 (74).

Se ha discutido y se discute aún acerca del rol de la hiperinsulinemia como factor de riesgo de cardiopatía isquémica; para algunos es un factor de riesgo *per-se*, para otros lo es a través de las modificaciones profundas que produce su sobreproducción, y/o su carencia de efectos en el metabolismo glúcido-lipídico. Probablemente la más fuerte evidencia positiva la aportó el Quebec Cardiovascular Study quien mostró que un aumento de una desviación estándar de la concentración de insulina basal generó un Odds Ratio de cardiopatía isquémica de 1.7 luego de ajustar por Hipertensión Arterial, historia familiar de Cardiopatía isquémica, LDL, HDL, Triglicéridos APOB y Col. T/HDL colesterol (75).

Por otra parte, el Estudio Prospectivo de París mostró que si bien es cierto que la hiperinsulinemia tiene una relación lineal con mortalidad por enfermedad coronaria, igual que otros factores de riesgo tradicionales que conforman el Síndrome, esta relación se vuelve menos importante con el tiempo. A los 23 años de seguimiento los niveles de insulina sólo se relacionaron significativamente con todas las causas de mortalidad. A la hora de evaluar estos resultados debe tenerse en cuenta dos aspectos de mucho valor: la enfermedad coronaria isquémica no es la primera causa de muerte en Francia; allí es superada por el cáncer y, en segundo lugar, la medición de insulina basal quizás no sea el mejor método para evaluar insulinoresistencia, sólo empleada como alternativa en estudio poblacionales (76).

**Funcionales:** de los cambios funcionales que acompañan el síndrome de Insulinorresistencia, deben considerarse a la Hipertensión Arterial, la frecuencia cardíaca elevada y el hematocrito. De todos, el más destacado es la Hipertensión Arterial que fue mencionada en la descripción original de Reaven en 1988. Para Kaplan formaba parte del "Cuarteto de la muerte" y la denominó "Hipertensión Dismetabólica Familiar" (77). Para algunos autores, sólo el aumento de la retención de Na por el riñón, y el efecto que promueve la insulina sobre el crecimiento del músculo liso vascular, serían suficientes para explicar el incremento de la presión arterial tanto sistólica como diastólica en el hiperinsulinismo producto de la Insulinorresistencia (78).

Para otros autores es el hipertono simpático el elemento central promotor del aumento de la resistencia al efecto periférico de la insulina. Se ha demostrado que en individuos hipertensos, hay menor apertura de capilares con consiguiente menor llegada de insulina y menor captación de glucosa en el músculo esquelético; de este modo la vasoconstricción incrementa la resistencia a la insulina y la vasodilatación tiene efecto opuesto (79). Una de las expresiones más fáciles de evaluar el hipertono simpático es el incremento de la frecuencia cardíaca (80). El Estudio Prospectivo de París ya había mostrado a la frecuencia cardíaca como uno de los mejores predictores de mortalidad no sólo cardíaca sino también por otras causas. (76)

Otra expresión de la disfunción autonómica es la variabilidad de la frecuencia cardíaca, ya sea producto del hipertono simpático o también por la disminución de la actividad vagal; el ritmo cardíaco pierde su variabilidad diaria. (81)

Respecto del hematocrito, no se sabe aún cuál es la razón de su incremento en hipertensos formando parte del Síndrome Metabólico, como lo demostró el estudio de Tecumbesh y el de Gubbio. Es probable que sea el resultado de una disminución del volumen plasmático que para algunos autores podría ser expresión de

hiperactividad adrenérgica (alfa) post capilar que produce vasoconstricción (79, 82).

**Estructurales:** Respecto de los cambios estructurales vinculados al síndrome, seguramente la obesidad y fundamentalmente la central o androide se relacionan fuertemente con el mismo.

Es interesante destacar que la obesidad no forma parte de la descripción inicial de Reaven en su síndrome X Metabólico (68).

Como se consideró anteriormente, la grasa abdominal que sólo representa un 20% de la grasa total del organismo se vincula tan estrechamente al síndrome metabólico que algunos autores la han casi considerado como uno de sus más fuertes determinantes. Posiblemente en la explicación de este fenómeno haya razones fisiológicas como por ejemplo su acelerada actividad lipolítica, y anatómicas, por ser tributaria del Sistema Portal. Esto explica que la mayoría de los lípidos metabólicamente activos del plasma normal sean provistos por la grasa intraabdominal (83). Esto se ha tratado de cuantificar de diversas maneras, aún empleando métodos complejos como Resonancia Magnética, Medida de Impedancia o Tomografía Axial Computada Abdominal o métodos tan sencillos como la medición de la circunferencia abdominal o la determinación del índice cintura cadera.

Cuando se cotejan ambos métodos se observa que los más simples son tan eficientes como los más complejos para sospechar o predecir obesidad intraabdominal y pueden ayudar mucho en la práctica diaria (84). Algunos autores, entre ellos Reaven, consideran que la Obesidad General es igual manifestación de Insulinorresistencia que la Obesidad Abdominal. Comparando diferentes comunidades se observó que el valor para discriminar Insulinorresistencia es similar según se adopte el criterio Obesidad Abdominal u Obesidad BMI. (85)

Recientemente, el examen de los descendientes del estudio de Framingham (Framingham offspring Study) empleando insulinemia basal y post prueba de

tolerancia para determinar Insulinorresistencia, encontró tres asociaciones: la más importante representada por Triglicéridos elevados, HDL bajos, relación cintura cadera alterada por lo que la llamaron "Síndrome Metabólico Central", flanqueada por las otras dos, la que representa la alteración del metabolismo glúcido y se relaciona con Glucemia basal y post prueba de tolerancia, y la otra, relacionada con Hipertensión Arterial, y más estrechamente con el índice de masa corporal (86). Estos datos son concordantes con otro estudio llevado a cabo en Inglaterra. Sobre 1000 individuos no diabéticos de 45 a 65 años a quienes se realizó Prueba oral de Tolerancia a la glucosa al comienzo y a los 45 años de seguimiento. Estos autores vieron como aparecían o imbricaban los componentes del síndrome en el tiempo y lograron identificar un "nudo central" compuesto por obesidad abdominal, obesidad general e insulinemia basal. Sobre él se imbrican los otros trastornos del metabolismo glúcido y lipídico, y aisladamente la tensión arterial, que sólo se relaciona con el BMI.(87)

Algunos investigadores creen que los efectos deletéreos de la grasa que forma parte del Síndrome Metabólico, están íntimamente vinculados con su depósito en sitios no adecuados, a lo que llamaron "lipotoxicidad".

Se ha comprobado que 75% de los individuos con esteatohepatitis no alcohólica (hígado graso) reúnen criterios para Insulinorresistencia.(88)

Sedentarismo: hay clara evidencia que la falta de actividad física está estrechamente relacionada a la mayoría de los componentes del Síndrome Metabólico. El incremento de la actividad física sobre todo aeróbica, tiene fuerte impacto positivo sobre la Hipertensión Arterial, dislipidemia, obesidad e intolerancia glúcida.

El músculo esquelético es el sitio primario de depósito de glucosa mediada por insulina, y los recientes avances en biología molecular han mostrado que el envejecimiento disminuye la cantidad de Glut 4, disminuyendo la sensibilidad a la insulina. También se sabe hoy que en

Obesidad, Diabetes e IR no hay disminución de Glut 4 en el músculo esquelético, sino alteraciones en la percepción de señales de reclutamiento. Es probable que el ejercicio físico o la hipoxia muscular produzcan un efecto de reclutamiento de Glut 4 desde distintos *pools* por acción de la activación del 5 AMP cíclico, es decir por una vía diferente a la del receptor insulínico (89).

Cambios en estilo de vida que incluyen actividad física regular, disminuyen el riesgo de progresión desde la intolerancia glúcida hacia la diabetes Tipo II, en más de la mitad de los gluointolerantes, quizás por modificaciones de factores de riesgo tradicionales como son el incremento del HDL colesterol, descenso del Colesterol Total, Triglicéridos, presión arterial, además de la disminución de la grasa abdominal, con mejora de la sensibilidad insulínica.(90)

### Inflamación

Estudios experimentales y epidemiológicos han vinculado a la Proteína C Reactiva como importante FREA. Algunos componentes del Síndrome Metabólico, tales como la Dislipemia, glucemia elevadas en ayunas y aumento de BMI, se han relacionado con marcadores de etapa aguda de inflamación como Proteína C Reactiva y fibrinógeno en individuos sanos. La más fuerte asociación se encontró entre BMI, circunferencia abdominal e insulina en ayunas con Proteína C Reactiva.(91)

Es posible que la inflamación crónica pueda comportarse como disparador de Insulinorresistencia; de este modo estímulos tales como la sobrenutrición podrían generar incremento en la expresión de Citokinas como Interleukina 1,6,12 y factor de Necrosis Tumoral alfa que estimularían en el hígado la producción de reactantes de fase aguda como Proteína C Reactiva; estas sustancias podrían producir Insulinorresistencia y Diabetes tipo II en individuos genética y medioambientalmente predispuestos.(92)

## Estrés

El estrés estimula el sistema simpático adrenal y el eje hipotálamo hipofiso-suprarrenal. Esto se manifiesta por aumento de la secreción de catecolaminas, disminución del tono vagal, secreción de cortisol y activación del eje renina angiotensina-aldosterona. Estos mediadores ayudan al organismo por breves periodos de tiempo, cuando se repiten con frecuencia o hay falta de adaptación a las mismas o es imposible cortar el circuito, se activan mecanismos compensatorios que derivan en procesos de mala adaptación (93)

Estos cambios, considerados como neuroautonómicos, se han demostrado en individuos sanos varones, de baja condición socioeconómica, es decir causas medioambientales adversas que contribuyen precozmente al desarrollo de Síndrome Metabólico.(94)

Un estudio británico sobre 5000 mujeres adultas, "British Women Heart and health Study" demostró la estrecha relación existente entre posición socio económica en la niñez, adultez y Síndrome Metabólico. Situaciones socioeconómicas adversas en la niñez, habitualmente vinculadas a falta de trabajo o pobreza de los padres, están fuertemente e independientemente relacionadas con el aumento de Insulinorresistencia, Tabaquismo así como de los demás componentes del Síndrome Metabólico (63).

### Criterios diagnósticos

Existen por lo menos dos criterios validados para el diagnóstico de Síndrome Metabólico. En 1998 el Grupo de consulta para Clasificación de Diabetes y sus complicaciones de la Organización Mundial de la Salud propuso como criterios diagnósticos del Síndrome Metabólico dos de los siguientes criterios:

Obesidad abdominal: índice cintura cadera > 0.90 hombres; > 0.85 mujeres; o BMI > 30 Kg/m<sup>2</sup>

Dislipidemia: > 150 TG; <35 HDL

Hipertensión arterial: > 160/90 o tratamiento antihipertensivo

Microalbuminuria (95).

En el 2001, el Programa Nacional de Educación sobre Colesterol de los Estados Unidos en su Panel de tratamiento del adulto (NCEP) ATPIII propusieron que la presencia de tres o más criterios de los siguientes cinco hacen al diagnóstico (97).

1) Obesidad Abdominal

Hombres cintura >102

Mujeres cintura >88

2) Hipertensión Arterial

> 130; > 85

3) Hiperglucemia en ayunas > 110

4) Triglicéridos > 150 mg/dl

5) HDL bajo

Hombres < 40

Mujeres < 50

Recientemente el National Health and Nutrition Examination Survey (NANES III) mostró que el 22.8% de los varones y el 22.6% de las mujeres reúnen criterios diagnósticos en EEUU encontrándose la más alta prevalencia en México-americanos y la más baja, en negros. Este porcentaje se incrementa dramáticamente, llegando a superar el 40% en la población norteamericana que tiene 60 años (98).

A pesar de existir fuertes evidencias acerca de la relación IR y aterosclerosis quedan muchos puntos aún por aclarar por ejemplo: a) su comportamiento en diferentes grupos étnicos, b) la conceptualización de apariciones escalonadas de los elementos que constituyen el síndrome, c) el verdadero rol del exceso de insulina, d) el empleo de parámetros indirectos de medida, e) no hay pruebas de reversibilidad de las lesiones modificando la resistencia insulínica.

Los datos en general apuntan al control de los Factores de Riesgo que la acompañan.