PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, **OLGA TATIANA RAMIREZ BUSTOS** C.I. 080196270-5 autora del trabajo de graduación intitulado: **"PAPEL DEL SÍNDROME METABÓLICO Y EL RIESGO DE DESARROLLAR FIBRILACIÓN AURICULAR EN LOS PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS, UN CROSS SECTIONAL STUDY REALIZADO DURANTE LOS MESES DE ENERO A SEPTIEMBRE DEL AÑO 2012"**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA** en la Facultad de **Medicina**:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 06 de marzo del 2013

Olga Tatiana Ramírez Bustos
C.C. 080196270-5



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

INSTITUTO SUPERIOR DE POSTGRADO

POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

PAPEL DEL SINDROME METABÓLICO Y EL RIESGO DE DESARROLLAR FIBRILACIÓN AURICULAR EN LOS PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL "DR. ENRIQUE GARCÉS", UN CROSS SECTIONAL STUDY REALIZADO DURANTE LOS MESES DE ENERO A SEPTIEMBRE DE EL AÑO 2012.

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

AUTOR: Dra. Olga Tatiana Ramírez Bustos

Directora de Tesis: Dra. Mery Caza

Coordinadora de Postgrado: Dra. Rosa Terán

Tutor Metodológico: Dr. René Buitrón

Quito – Ecuador

2013

Autor:

Olga Tatiana Ramírez Bustos.

Médica. Egresada del Postgrado de Medicina Interna. P.U.C.E

Director y tutor científico:

Dra. Mery Caza Muñoz.

Médico Especialista en Medicina Interna.

Docente del Postgrado de Medicina Interna, P. U.C.E

Tratante del Servicio de Medicina Interna, Hospital General Dr. Enrique Garcés

Asesor y tutor metodológico:

Dr. René Buitrón.

Epidemiólogo

AGRADECIMIENTO

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por la formación académica y humana.

A la Doctora Mery Caza Muñoz, directora de esta investigación y en su nombre a todos y cada uno de los miembros del Servicio de Medicina Interna Hospital General Enrique Garcés, por su ayuda y consejos; sin los cuales no hubiese sido posible la realización de este trabajo.

La autora

DEDICATORIA

Dedico este trabajo con mucho cariño y gratitud a mis Padres Ritter y Geoconda por el apoyo incondicional que siempre me han brindado.

A mis hijas Katherine Nicole y Nadia Carolina por la paciencia y nobleza que han tenido conmigo.

A mis hermanos y amigos que han caminado junto a mí, y me han sabido brindar todo su apoyo para poder culminar con éxito mi investigación.

ÍNDICE

Contenido

AGRADECIMIENTO 4
DEDICATORIA 5
ÍNDICE 6
RESUMEN: 8
ABSTRACT: 9
CAPITULO 1 10
1.1 INTRODUCCIÓN: 10
1.1.3 Control de pacientes con síndrome metabólico 12
1.2 JUSTIFICACIÓN: 13
1.3 PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS: 14
1.4 OBJETIVO GENERAL: 15
1.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS: 15
CAPITULO 2 16
2.1 MARCO TEÓRICO 16
2.1.1 DEFINICIÓN DE SÍNDROME METABÓLICO 16
2.1.2 FISIOPATOLOGIA 19
2.1.4 OBESIDAD 29
2.1.5 DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y DAÑO CARDIOVASCULAR 30
2.1.6 RESISTENCIA A LA INSULINA 33
2.1.7 HIPERTENSIÓN ARTERIAL 39
2.1.8 ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL 40
2.1.9 DEPRESION Y SINDROME METABOLICO 41
2.1.9.1 DEPRESIÓN, ESTRÉS Y SM 43
2.1.9.2 RESPUESTAS ENDOCRINAS AL ESTRÉS 44
2.1.10 APNEA DEL SUEÑO 45
2.1.10.4 SUEÑO Y OBESIDAD 49
2.1.10.5 SÍNDROME METABÓLICO Y SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO 51
2.1.10.6 RESISTENCIA A LA INSULINA Y SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO 52
2.1.10.7 GRASA VISCERAL Y SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO 52
2.1.10.8 CITOCINAS Y SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO 52
2.2 NUEVOS ASPECTOS SOBRE FIBRILACIÓN AURICULAR (FA) 53
CAPITULO 3 59
3.1 METODOLOGÍA: 59
3.2 UNIVERSO Y MUESTRA 63
3.3 FUENTES DE INFORMACIÓN 63
3.3.1 ANÁLISIS DE DATOS 64

3.4 TIPO DE ESTUDIO: 64
3.5 ASPECTOS BIOÉTICOS: 65
3.6 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS 65
CAPITULO 4 66
4.1 RESULTADOS 66
4.2 DISCUSIÓN. 79
CAPITULO 5 82
5.1 CONCLUSIONES 82
5.2 RECOMENDACIONES 82
BIBLIOGRAFÍA: 82
. 92
ANEXOS 93

RESUMEN:

La resistencia a la insulina condiciona hiperinsulinemia e hiperglucemia, binomio que se asocia a un incremento significativo de la morbimortalidad cardiovascular, relacionado a hipertensión arterial sistémica, obesidad y diabetes; todas vinculadas fisiopatológicamente; y que en su conjunto se les denomina síndrome metabólico.

Las personas que cumplen los criterios normalizados para el síndrome metabólico presentan un incremento de al menos, el 50% en el riesgo de aparición de fibrilación auricular (FA) ajustado según la edad y el sexo. Un estudio poblacional prospectivo japonés de cuatro años de duración reveló que el riesgo de FA aumenta con el número de parámetros del síndrome metabólico de cada persona y que la mayoría de los parámetros del síndrome son individualmente predictivos de FA.

Con lo descrito, el objetivo de este estudio fue determinar si el síndrome metabólico como tal es un factor independiente para desarrollar fibrilación auricular. Para ello se empleó la hemoglobina glucosilada (HbA1c) que es un marcador de rutina para el control glucémico a largo plazo; de igual manera se analizó una muestra de glucosa en ayuna, colesterol total, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL); así como registro de tensión arterial (TA) e índice de masa corporal (IMC); entre los meses de abril a septiembre del 2012. Aplicado a una muestra poblacional aleatoria simple comprendida entre 20 y 80 años de edad, conociendo que la prevalencia de F.A oscila entre un 0,5% en la población general, hasta un 5% en mayores de 60 años y de 9% en mayores de 80 años. Por lo que se tomó como dato referencial para desarrollar este trabajo una prevalencia del 5%, obteniendo como resultado una prevalencia de FA en pacientes con SM del 20,3% con una $p< 0,035$ y Fisher's Exact Test de 0,041; según el análisis *post hoc* de los datos encontrados; la cual se encuentra similar a lo reportado en la literatura mundial.

Palabras clave: Obesidad, síndrome metabólico, dislipidemia, resistencia a insulina, aterosclerosis, fibrilación auricular.

ABSTRACT:

The insulin resistance conditions hyperinsulinemia and hyperglycemia, binomial that is associated with a significant increase in cardiovascular morbidity and mortality associated with hypertension, obesity and diabetes, all pathophysiologically linked and which together are known as metabolic syndrome.

People who meet standard criteria for the metabolic syndrome have an increase of at least 50% in the risk of atrial fibrillation (AF) adjusted for age and sex. A prospective population study Japanese four years revealed that the risk of AF increases with the number of metabolic syndrome parameters of each person and that most of the parameters of the syndrome are individually predictive of AF.

As described, the aim of this study was to determine whether the metabolic syndrome itself is an independent risk factor for developing atrial fibrillation. For this purpose we used glycosylated hemoglobin (HbA1c) is a marker for monitoring routine glucémio long term likewise analyzed a sample of fasting glucose, total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein (HDL) cholesterol and low density lipoprotein (LDL), and record blood pressure (BP) and body mass index (BMI) between April and September 2012. Applied to a simple random sample of the population between 20 and 80 years old, knowing that the prevalence of AF ranged from 0.5% in the general population, up to 5% over 60 years and 9% over 80. It was taken as reference data for this work a prevalence of 5%, resulting in a prevalence of AF in patients with MS, 20.3% with a $p< 0.035$ and Fisher's Exact Test 0.041, as analyzed post hoc data found, which is similar to that reported in the world literature.

Key words: Obesity, metabolic syndrome, dyslipidemia, insulin resistance, atherosclerosis, atrial fibrillation.

CAPITULO 1

1.1 INTRODUCCIÓN:

1.1.1 IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

1.1.2 Antecedentes

El síndrome metabólico (SM) es una entidad clínica caracterizada por la asociación de varias enfermedades vinculadas fisiopatológicamente a través de la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia cuya expresión clínica puede cambiar con el tiempo, según la magnitud de las mismas, presentando un alto riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular ateroesclerótica.[1,2,3]

En Latinoamérica, Aschner et al, encontraron una prevalencia de 33% de SM en una población mayor a 30 años en Bogotá (Colombia) durante el 2002, empleando los criterios del ATP III.[2]

Según los reportes de la Organización Mundial de la salud (OMS) la prevalencia varía entre 1.6 a 15%, pero cuando el índice de masa corporal (IMC) se incrementa a 35 o más, la prevalencia se incrementa hasta el 50%. La prevalencia también se ve modificada directamente por la edad, puesto que está reportado que entre personas de 20 a 29 años son portadores de SM en un 6,7%, mientras que en mayores de 60 años es mayor al 43%.[3]

El estudio latinoamericano INTERHEART realizado entre 1999 y 2003, que incluyó participantes de Brasil, Argentina, Colombia, Chile, Guatemala y México, aunque no documenta la prevalencia de SM, sí reporta que algunos de los componentes de SM tales como, obesidad, dislipidemia e hipertensión son factores de riesgo importantes para desarrollo de infarto agudo de miocardio.[4]

El diagnóstico clínico evidente del SM se basa en varias definiciones desarrolladas por diferentes grupos, entre los que se incluyen la OMS, el Grupo Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-ATP III), y el Grupo Europeo de Estudio de la Resistencia a la insulina.[3,5,8]

Dentro de los factores de riesgo modificables la obesidad es el principal factor patogénico más importante, ya que más del 80% de los obesos son insulinoresistentes. En pacientes obesos con Diabetes Mellitus tipo 2 una dislipidemia diabética distintiva es característica del Síndrome de Resistencia a la Insulina, se manifiesta por: un valor elevado de triglicéridos en el suero (300-400 mg/dl), colesterol HDL bajo (< 30 mg/dl) y una LDL densa, más pequeña cuya membrana lleva cantidades supranormales de colesterol libre. La corrección de la obesidad y la hiperglucemia logra en muchos pacientes con síndrome metabólico la normalización de las lipoproteínas.[6,7,8]

En este sentido y conociendo que al menos un 50% de pacientes con síndrome metabólico pueden incrementar el riesgo de desarrollar FA, se decide realizar este estudio ya que esta es la arritmia más frecuente y mas diagnosticada en la práctica clínica, el riesgo de desarrollar FA es del 25% dependiendo de la etiología; con una incidencia acumulativa en 22 años de 21,5 nuevos casos cada 1000 hombres y de 17,5 cada 1000 mujeres reportado en el Framingham Heart Study. Incluso en ausencia de cardiopatía estructural, la FA es muy frecuente y se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hasta de un 15%, falla cardiaca y muerte. Los factores de riesgo de la FA son la edad, la apnea del sueño, enfermedad valvular cardíaca, hipertensión, obesidad, sexo masculino, y la diabetes tipo 2. Hasta un 42% de las FA inexplicables se asocian al consumo de alcohol.[8,9,10]

Con lo descrito se puede observar que el SM es uno de los principales problemas de salud pública, con un profundo impacto económico en los pacientes, en sus familias y en la sociedad, ya que implica mayor utilización de servicios médicos y medicación que personas sin síndrome metabólico. Además, de los importantes cambios en el estilo de vida con mayor énfasis en la dieta; y, estos costos se multiplican al presentarse alto riesgo de desarrollar

diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular ateroesclerótica; por lo que es indispensable la colaboración de la Atención Primaria en cuanto al manejo de este tipo de pacientes con la finalidad de mejorar la morbimortalidad y calidad de vida.

1.1.3 Control de pacientes con síndrome metabólico.

Los pacientes con síndrome metabólico deben realizarse en forma periódica controles clínicos y laboratoriales adquiriendo un nuevo estilo de vida, realizando actividad física frecuente y adhiriéndose a regímenes dietéticos estrictos con el objetivo de optimizar el nivel de glucosa en sangre y los niveles de hemoglobina glicosilada con el fin de reducir el riesgo de complicaciones agudas y crónicas relacionadas con esta patología. Sin embargo aún existen hallazgos contradictorios en relación al objetivo glucémico, las principales organizaciones profesionales consideran que mantener el nivel de Hemoglobina glicosilada (HbA1c) por debajo del 7,0 % puede ser menos apropiado para los pacientes con una vida útil limitada, complicaciones graves y una amplia gama de comorbilidades. La evidencia muestra que el beneficio del tratamiento intensivo para reducir la glucemia no es uniforme en todos los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2).[11, 12, 13]

El método ideal para el control glucémico en estos pacientes es el automonitoreo con tiras reactivas y glucómetro, realizando glucometrías diarias y a diferentes horas, (pre y posprandiales) lo que resulta útil para conocer los niveles de glucemia en las horas en que el paciente no puede acudir al laboratorio. Los resúmenes analíticos demuestran que, en comparación con el control convencional, el control intensivo de la glucemia reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular pero no de muertes de origen cardiovascular o por todas las causas.[12,13]

La hipertensión también juega un papel primordial como co morbilidad al síndrome metabólico. Estos pacientes tienen un índice mucho más alto de hipertensión de la que se esperaría en la población general; siendo dos veces más común en estos pacientes. La obesidad puede ser un vínculo común entre

los dos trastornos, pero otros factores como la resistencia a la insulina y disfunción autonómica también pueden estar implicados.[14,15, 16]

Sin importar el fármaco antihipertensivo utilizado, una reducción de la tensión arterial ayuda a prevenir complicaciones. Los expertos suelen recomendar que las personas con diabetes mantengan su presión arterial bajo 130/80 mmHg. La American Diabetes Association (ADA) recomienda que las personas con diabetes deben controlar su presión arterial por un profesional médico entre dos a cuatro veces por año.[15,16, 17]

1.2 JUSTIFICACIÓN:

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 DM tipo 2. Cerca del 80% de los pacientes con DM tipo 2 mueren por enfermedades cardiovasculares.[16]

Actualmente se habla de que a mayor grado de obesidad mayor riesgo de desarrollar DM; y más del 50% de los obesos desarrollan DM tipo 2. 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.[16, 17]

En el estudio de Bruneck, Bonora et al encontraron insulino-resistencia evaluada por HOMA (Homeostasis Model Assessment) en el 60% de los hipertensos y en más del 80% del los individuos con aumento de triglicéridos (TGs) y C-HDL bajo (no hubo asociación con hipercolesterolemia).[18, 19]

El National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III(NCEP-ATP III) reconoce por primera vez que el síndrome metabólico condiciona un mayor riesgo de enfermedad coronaria, plantea su diagnóstico y tratamiento

como un objetivo secundario después de alcanzar las metas para el C-LDL y señala los criterios de diagnóstico que son muy simples y de fácil aplicación clínica. Se requiere de 3 o más de los siguientes factores:[19, 20, 21]

- Obesidad abdominal CC (cm) Hombres > 102 Mujeres > 88
- Triglicéridos (mg/dl) ≥ 150
- C-HDL (Mg/dl) Hombres < 40 Mujeres < 50
- P. Arterial (mm Hg) ≥ 130 / ≥ 85
- Glicemia (mg/dl) ≥ 110

Sin embargo, en nuestro país no existen informes de los factores que intervienen en el control del HDL colesterol y/o LDL colesterol como marcadores de riesgo cardiovascular.

Uno de los métodos de control a emplearse en este estudio es el análisis de la HbA1c así como también el HDL colesterol, LDL colesterol y triglicéridos, análisis de TA, e IMC; factores socioeconómicos y psicosociales evaluadas mediantes escalas para ansiedad, depresión y estrés; la asociación de SM con apnea del sueño y el riesgo de desarrollar FA mediante encuesta.

Este estudio es factible de realizar ya que el Hospital General Dr. Enrique Garcés; cuentan con servicio de medicina interna; un gran número de pacientes; así como también estudios de laboratorio estandarizados para llevarlo a cabo.

1.3 PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS:

El síndrome metabólico ha alcanzado proporciones preocupantes en los últimos años, el estilo de vida ha sido un factor decisivo en la implantación de esta enfermedad tomando en cuenta la falta de conocimiento, el sedentarismo,

los malos hábitos alimenticios en especial el aumento desproporcionado del consumo de carbohidratos desde edades tempranas, y de manera importante factores psicosociales principalmente el estrés. Siendo las enfermedades cardiovasculares la primera causa de morbilidad y mortalidad en ellos; ya que se ha comprobado que la intolerancia a la glucosa se asocia a una mayor mortalidad por cardiopatía coronaria.

Ante esta problemática planteada se desea observar el comportamiento del síndrome metabólico, asociada al riesgo de desarrollar fibrilación auricular.

1.4 OBJETIVO GENERAL:

Caracterizar a los pacientes que presentan fibrilación auricular y la existente con la presencia de síndrome metabólico en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Enrique Garcés.

1.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la prevalencia del síndrome metabólico de acuerdo a los criterios del NCEP ATP III y la prevalencia de desarrollar fibrilación auricular en estos pacientes.
- Establecer la relación del síndrome metabólico y fibrilación auricular con las condiciones socio económicas, demográficas.
- Determinar la asociación de los factores psicosociales como el estrés, ansiedad y depresión, con la presencia de síndrome metabólico y fibrilación auricular.
- Establecer la relación entre apnea de sueño y la presencia de síndrome metabólico y fibrilación auricular.

CAPITULO 2

2.1 MARCO TEÓRICO

2.1.1 DEFINICIÓN DE SÍNDROME METABÓLICO

Aunque ya antes se aceptaba la existencia del concepto de SM, e incluso se investigaba sobre sus causas, no fue hasta 1998 cuando se dieron los primeros pasos para lograr una definición universalmente reconocida. En un intento por alcanzar un consenso en esta definición, y así proporcionar una herramienta útil para los clínicos e investigadores, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso un sistema de criterios. Posteriormente, el NCEP-ATP III y el Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) formularon sus definiciones. Estas definiciones coinciden en los componentes esenciales (intolerancia a la glucosa, obesidad, hipertensión arterial y dislipidemia), pero difieren en ciertos detalles y criterios.[19, 20, 21, 22]

La definición de la OMS y la del EGIR coinciden en que ambas incluyen la intolerancia a la glucosa o la resistencia a la insulina como un componente esencial del SM, mientras que el NCEP-ATP III no incluye este criterio. Además, los puntos de corte para los distintos componentes de cada criterio difieren según la OMS, el EGIR y la definición del NCEP-ATP III.[21, 22, 23]

En el año 2005, la Federación Internacional de Diabetes (FID) publicó los nuevos criterios para la definición de SM. Aunque los autores coinciden en señalar la aplicabilidad que tiene la definición propuesta por el NCEP-ATP III en la práctica clínica habitual, resaltan la importancia de la obesidad abdominal en el diagnóstico de este síndrome. Es más, es tan alta la correlación entre la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina que se hace innecesaria la medición de ésta. En consecuencia, la obesidad abdominal debe estar presente en todo paciente con SM. Otro aspecto relevante de esta propuesta

es la adaptación de la obesidad abdominal según las características étnicas de población, de tal forma que, según la raza y el lugar de origen, los puntos de corte del perímetro abdominal varían.[22, 23, 24]

En definitiva a el síndrome metabólico (SM) se lo define como una enfermedad centrada en la resistencia insulínica (RI) y en la que se encuentra implicado el tejido adiposo disfuncionante. Las alteraciones del metabolismo glucolipídico tienen un componente genético y son favorecidas por la inactividad física y la obesidad.[24, 25]

En la actualidad, la obesidad es un problema de salud con una alta prevalencia y múltiples repercusiones orgánicas. El papel de la obesidad como factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular es controvertido, ya que, en parte, se explica por factores de riesgo clásicos asociados a ella.[24, 25]

La dislipemia característica del SM, la hipertrigliceridemia con cifras bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, es consecuencia de la hiperinsulinemia en el metabolismo de las lipoproteínas. Aunque la elevación de las lipoproteínas de baja densidad no es característica del SM, la presencia de cambios en su composición sí lo es y da lugar a las denominadas SDLDL, más pequeñas, densas y aterogénicas.[26, 27]

En conclusión comprende un conjunto de factores de riesgo caracterizados por dislipidemia aterógena (trastorno de los lípidos que favorece la ateroesclerosis), altas cifras de presión arterial (HTA), resistencia a la insulina (RI) con o sin hiperglucemia, obesidad abdominal, un estado protrombótico y un bajo grado de inflamación crónica, que incrementan el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) y de enfermedad cardiovascular (ECV).[26, 27, 28]

La prevalencia del SM varía en dependencia de la definición empleada para determinarla, así como de la edad, el sexo, el origen étnico y el estilo de vida, y oscila entre el 10 y el 80 %. Entre las definiciones más empleadas están las propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Programa nacional de educación sobre colesterol de los Estados Unidos (ATP-III) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF). En el año 2005 se bajó el umbral

de la glicemia en ayunas desde 6,1 a 5,6 mmol/L, de acuerdo con los criterios de la American Diabetes Association (ADA) para la intolerancia a la glucosa. [27, 28, 29]

Este trastorno es más frecuente en personas obesas en especial de la parte superior del cuerpo que desarrollan poca actividad física, como los trabajadores de oficinas, los bibliotecarios, los maestros y los dirigentes. El sedentarismo en estas personas produce un balance energético positivo, en el que la ingestión de calorías por alimentos sobrepasa el gasto de energía. El exceso de energía se almacena en forma de triglicéridos (TG) en el tejido adiposo, lo que conduce a la obesidad, que se agrava con el consumo de dietas no equilibradas.[28, 29]

La atención del SM comprende dos objetivos fundamentales: la reducción de causas subyacentes, obesidad e inactividad física; y el tratamiento de los factores de riesgo asociados. Una modificación de los estilos de vida, y en especial de los hábitos nutricionales y de la actividad física, es la piedra angular de su manejo. La farmacoterapia debe emplearse solo en pacientes con obesidad mórbida.[29, 30, 31]

En un estudio transversal realizado con una muestra aleatoria y representativa formada por 809 individuos (un 46% varones) de 35 a 74 años de edad residentes en áreas rural y urbana de la provincia de Segovia (España), durante el período de estudio comprendido entre enero de 2000 a enero de 2003. Se observó que la prevalencia global del SM ajustada por edad y sexo fue del 17% (un 15,7% en varones y un 18,1% en mujeres) y no se observaron diferencias entre las poblaciones de las áreas rural y urbana. La combinación de componentes del SM más frecuente, tanto en varones como en mujeres, fue la de obesidad abdominal, glucosa alterada en ayunas e hipertensión arterial. La prevalencia de SM se asoció a la edad y a la obesidad en un modelo de regresión logístico multivariado.[32, 33, 34, 35]

En otro modelo, la obesidad abdominal fue más frecuente en los individuos con obesidad, definida por un índice de masa corporal de 30 kg/m2 o mayor, en aquellos con estudios secundarios, o con edad superior a 45 años y en las mujeres residentes en el área rural. Concluyendo que la prevalencia global

ajustada por sexo/edad fue menor que la obtenida en otros estudios con los mismos criterios de definición de SM (ATP-III), lo que induce a pensar en la existencia de diferencias geográficas en España. La obesidad abdominal fue el componente aislado del SM de mayor prevalencia en mujeres, mientras que la hipertensión arterial lo fue en varones.[36, 37, 38, 39]

Para el diagnóstico del síndrome metabólico:

Los criterios más empleados para el diagnóstico del SM son los del ATP-III por la presencia de tres o más de los siguientes factores:[40, 41, 42]

- Obesidad abdominal: circunferencia de cintura $\geq$ 102 cm para hombres y $\geq$ 88 cm para mujeres.
- TG $\geq$ 1,70 mmol/L para uno y otro sexos.
- Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol) < 1,04 mmol/L para hombres y < 1,29 mmol/L para mujeres.
- Presión arterial $\geq$ 130/85 mm Hg para uno y otro sexos o que tomen medicamentos antihipertensivos.
- Glicemia en ayunas $\geq$ 5,6 mmol/L para todos los casos.

2.1.2 FISIOPATOLOGIA

2.1.3 TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo es el sitio principal para almacenar las grasas en el organismo, provenientes de los quilomicrones de la dieta y de las VLDL generadas en el hígado a través de la vía endógena y la vía exógena. En la vía exógena, los lípidos de la dieta se emulsifican por efecto de las sales biliares para formar micelas microscópicas de triglicéridos y sales biliares. De esta forma, los triglicéridos de la dieta son más accesibles a la acción de la lipasa pancreática en el intestino delgado, que convierte los triglicéridos en monoglicéridos, diglicéridos, ácidos grasos libres y glicerol, los cuales son

absorbidos por el intestino delgado y empaquetados en partículas llamadas quilomicrones.[42, 43, 44, 45]

Los quilomicrones se liberan a la linfa, de ahí pasan a la circulación que los distribuye a los tejidos. La mayor parte del contenido de triglicéridos de los quilomicrones se hidroliza durante su transporte a través de los capilares del tejido adiposo y músculo, por la acción de la lipoproteína lipasa, enzima que libera ácidos grasos libres y glicerol.[45]

Los adipocitos capturan los ácidos grasos libres y los almacenan en forma de triglicéridos. La hidrólisis de los quilomicrones produce los remanentes de quilomicrones que posteriormente son capturados por el hígado. En la vía endógena, el hígado utiliza los remanentes de quilomicrones, lípidos y colesterol endógenos para producir las partículas VLDL, las cuales transportan triglicéridos a los tejidos. La lipoproteína lipasa hidroliza los triglicéridos de las VLDL y libera ácidos grasos libres, que pueden ser capturados por los adipocitos para almacenarlos.[45, 46]

Este procesamiento, en combinación con la pérdida de algunas de sus apolipoproteínas, convierte a las VLDL en LDL, que transportan colesterol los tejidos extrahepáticos o son capturadas por el hígado. El exceso de colesterol de los tejidos es transportado de vuelta al hígado por las HDL; a este mecanismo se le conoce como transporte reverso del colesterol.[47, 48]

Además de su importante función en el almacenamiento de grasas, el tejido adiposo es considerado en la actualidad como un órgano endócrino importante, con alta actividad, que expresa y secreta una gran variedad de moléculas con actividad biológica, como son: leptina, adiponectina, interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α, por Tumor Necrosis Factor alpha). Estas moléculas actúan localmente (efectos autocrinos/paracrinos) y a nivel sistémico (efecto endócrino), en diversos sitios como cerebro, hígado, músculo, gónadas, órganos linfoides, vasculatura sistémica, entre otros. Además de estas señales eferentes, el tejido adiposo expresa numerosos receptores que le permiten responder a señales aferentes de hormonas endócrinas tradicionales (tales

como: receptores para insulina, glucagón, angiotensina II, entre otros), así como del sistema nervioso central (por ejemplo, receptores de hormonas nucleares, citocinas y catecolaminas).[48, 49]

Se puede decir que el tejido adiposo, a través de estas redes de comunicación interactivas, está íntegramente involucrado en coordinar una variedad de procesos biológicos, incluido el metabolismo de la energía, las funciones neuroendocrinas y del sistema inmune. La importancia de su función endócrina se enfatiza por las consecuencias metabólicas adversas ocasionadas por el exceso de tejido adiposo, particularmente en el compartimiento visceral. El exceso de tejido adiposo u obesidad se asocia con una serie de desajustes metabólicos como son hipertrigliceridemia, dislipidemia, hipertensión.[50]

El estudio Framingham sobre enfermedades cardiovasculares, realizado en la población norteamericana, demostró que los niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) y niveles bajos de colesterol en partículas HDL ≤ 40 mg/ ml (1.03 mmol/L) son factores de alto riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, tanto en hombres como en mujeres. Los resultados obtenidos de este estudio muestran que la dislipidemia y la hipertensión son patrones de disfunción metabólica que, de forma independiente, representa un riesgo alto para desarrollar enfermedades cardiovasculares.[50]

Dislipidemia.

El incremento de la grasa corporal aumenta la velocidad de lipólisis, lo que conduce a una mayor movilización y aumento de los niveles circulantes de ácidos grasos libres. Al parecer, éste es el fenómeno primario que inicia localmente la resistencia a la insulina en el propio tejido adiposo. Al perderse el efecto antilipolítico de la insulina, la liberación de los ácidos grasos libres alcanza la circulación sistémica, afectando músculo, hígado y páncreas, lo que provoca secundariamente resistencia a la insulina sistémica. El desarrollo de dislipidemia se debe, en gran parte, al efecto que tiene el exceso de ácidos grasos libres sobre el hígado, ya que éstos estimulan la síntesis de triglicéridos,

el ensamblaje y la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad ricas en colesterol (VLDL-C).[51, 52]

La dislipidemia se considera una alteración del metabolismo de lípidos, que se caracteriza por un exceso de triglicéridos (hipertrigliceridemia), de colesterol total (hipercolesterolemia) o de ambos (hiperlipidemias), y/o concentración baja de las partículas HDL-colesterol. Esta alteración metabólica consiste en cambios cualitativos y cuantitativos de las lipoproteínas. Otras características de la dislipidemia son: aumento en los niveles de quilomicrones, remanentes de quilomicrones, partículas VLDL ricas en colesterol, partículas LDL pequeñas, densas y oxidadas y apolipoproteína B. El aumento de colesterol característico de esta alteración se debe a la abundancia de las partículas VLDL. En condiciones de obesidad, las VLDL aumentan sus niveles en el plasma, debido a una sobreproducción hepática y a la disminución de su eliminación por el hígado, a causa de la disminución en la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL). El incremento de estas lipoproteínas contribuye a los niveles excesivos de triglicéridos que circulan en la sangre, que a su vez estimula la actividad de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (PTEC). Esta proteína transfiere colesterol de las HDL y LDL a las VLDL y quilomicrones, así como triglicéridos de las VLDL y quilomicrones a las LDL y HDL.[52, 53]

Las partículas LDL ricas en triglicéridos se hidrolizan rápidamente por la lipasa hepática (LH), dando como resultado partículas LDL pequeñas y densas, propensas a la oxidación y glucosilación, lo que genera LDL oxidadas (LDL-ox), proinflamatorias y aterogénicas. Las partículas LDL pequeñas y densas en lugar de seguir su ruta de eliminación hacia el hígado, mediante el receptor de LDL, incrementan sus niveles en el plasma; y debido a su diámetro reducido pueden moverse a través del endotelio.[53]

Cuando estas partículas se oxidan atacan la capa interna arterial, sus efectos citotóxicos desencadenan un proceso inflamatorio local, a través del incremento en la actividad de genes proinflamatorios y factores de crecimiento celular; también provocan disfunción endotelial, al estimular la agregación plaquetaria, expresión de metaloproteasas y favorecen la trombogénesis. Se

sabe que las partículas LDL pequeñas y densas oxidadas se encuentran en las capas subendoteliales y, desde ahí, inducen el reclutamiento de monocitos, mediante la expresión de quimiocinas, un proceso que favorece la formación de células espumosas y el desarrollo de las placas ateromatosas, como se verá más adelante. En el síndrome metabólico, la actividad de la PTEC y de la LH parece estar aumentada, promoviendo la formación de estas partículas potencialmente aterogénicas.[54, 55]

Un fenotipo característico del síndrome metabólico es la concentración baja de colesterol en partículas HDL circulantes, debido al aumento en la transferencia de triglicéridos de las VLDL a las HDL, un proceso mediado por la PTEC. Las HDL ahora ricas en triglicéridos se eliminan por el hígado, principalmente a través del receptor SR-BI. Esto se debe a que el contenido alto de triglicéridos en las partículas HDL las convierte en mejores sustratos de la lipasa hepática. La acción de la LH en las HDL ricas en triglicéridos genera partículas HDL pequeñas que se eliminan rápidamente de la circulación.[55]

Características de las HDL

Las HDL son un grupo heterogéneo de partículas. Existen dos subclases principales, las partículas grandes ricas en lípidos o HDL2 y las pequeñas y más densas o HDL3. Sin embargo, con métodos que las separan por tamaño, tamaño y carga o contenido de apolipoproteínas A-I y A-II, se han identificado hasta ocho subpoblaciones de HDL, que difieren en tamaño, composición de apolipoproteínas y lípidos, densidad, carga y función metabólica. Debido a estas diferencias, es posible que el potencial antiaterogénico y la utilidad como marcadores de riesgo sean distintos para las diferentes subpoblaciones de HDL.[54, 55]

Mecanismos de ateroprotección de las HDL

El efecto protector de las HDL contra la aterosclerosis está mediado por varios mecanismos. Uno de los más importantes es el transporte reverso de colesterol (TRC). En este proceso, el exceso de colesterol en los tejidos, incluyendo los vasos sanguíneos, es removido y transportado por las HDL

hacia el hígado, órgano en el que el colesterol es reutilizado o es excretado en la bilis. Publicaciones recientes señalan a las HDL grandes como las partículas con papel más importante en el TRC. Además de su importante participación en el TRC, las HDL tienen otras funciones ateroprotectoras que incluyen actividad antioxidante, antiinflamatoria, antitrombótica y profibrinolítica. Como resultado de estas acciones que permiten mantener la integridad endotelial, facilitar la relajación vascular, inhibir la adhesión de células sanguíneas al endotelio, reducir la agregación plaquetaria y la coagulación, y favorecer la fibrinólisis, las HDL poseen el potencial de prevenir y también de corregir la disfunción endotelial, considerada como el factor clave en la patogenia de la aterosclerosis.[55, 56]

Alteraciones de las HDL en la dislipidemia del síndrome metabólico

Subclases de HDL. La obesidad, la DM2 y la resistencia a la insulina, componentes todos ellos del SM, se asocian a concentraciones elevadas de triglicéridos y valores bajos de C-HDL, sin alteraciones consistentes en las concentraciones del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). El estudio de las subpoblaciones de las diferentes clases de lipoproteínas ha mostrado la existencia de anormalidades en las subclases de LDL, HDL y también en las de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en pacientes obesos, DM2 y en aquellos con resistencia a la insulina. El aumento de las LDL pequeñas y densas, consideradas como partículas más aterogénicas, ha sido un hallazgo consistente en estos pacientes. Se ha documentado también un incremento relativo de las VLDL grandes. Los pacientes adultos con DM2 tienen valores bajos de HDL grandes y valores altos de HDL pequeñas comparados con sujetos control. Anormalidades similares se han observado en adultos obesos con resistencia la insulina.[54, 55, 56]

En un estudio más reciente se encontró que los sujetos no diabéticos que desarrollaron DM2 en el seguimiento a 5.2 años, en la fase inicial del estudio

eran menos sensibles a la acción de la insulina, y también tenían concentraciones más bajas de partículas grandes y más altas de HDL pequeñas que los sujetos que no desarrollaron diabetes. Estos resultados sugieren que las anormalidades en la distribución de subclases de HDL ocurren antes del inicio de la DM2. Un patrón de subclases de HDL similar al descrito en adultos DM2 u obesos resistentes a la insulina fue observado por nuestro grupo en población pediátrica menor de 17 años de edad que cursaba con DM2 u obesidad con resistencia a la insulina, lo que indica que las anormalidades de HDL encontradas en adultos están presentes desde la infancia. La importancia de los hallazgos descritos en los varios estudios radica en que esta distribución anormal de subclases de HDL es consistente con un transporte reverso de colesterol alterado. De hecho, estas anormalidades de HDL se han asociado a la prevalencia de EAC y a la recurrencia de eventos en pacientes coronarios.[56]

Actividad antioxidante. Parte de su efecto antiaterogénico está dado por las propiedades antioxidantes de la HDL. Esta acción es atribuida al alto contenido de antioxidantes en esta lipoproteína, a los efectos antioxidantes de la apo A-I y a la presencia en las HDL de varias enzimas como la paraoxonasa (PON), factor activador de plaquetas acetilhidrolasa y la glutatión peroxidasa, las cuales evitan la oxidación de las LDL y sus efectos nocivos sobre la función endotelial. Debido a su alto contenido en paraoxonasa, las HDL pequeñas tienen mayor actividad antioxidante que las partículas grandes.[56, 57]
Recientemente se estudió la actividad antioxidante de las HDL en un grupo de pacientes con síndrome metabólico. Los resultados se compararon con los obtenidos en un grupo de sujetos normales, normolipidémicos y pareados por edad. Los resultados demostraron que la actividad antioxidante de las HDL pequeñas y densas está disminuida en los pacientes con SM. La alteración en la actividad antioxidante se correlacionó con la marcada elevación del estrés oxidativo sistémico y la resistencia a la insulina, encontrados en estos pacientes.[58]

El estudio también reveló una disminución significativa en el contenido de ésteres de colesterol y tendencia al enriquecimiento en triglicéridos de las HDL de pacientes con el síndrome. La actividad de la enzima paraoxonasa no fue

diferente entre pacientes y controles. Con base en sus hallazgos los autores postularon que el mayor contenido de triglicéridos en las HDL o alteraciones funcionales de la apo A-I pudieran ser las causas de la deficiente actividad antioxidante observada en SM. Es interesante mencionar que en otro trabajo del mismo laboratorio, en el que se estudiaron individuos con valores normales de colesterol, triglicéridos y glucosa, pero con CHDL bajo, los hallazgos fueron esencialmente similares a los observados en pacientes con SM, indicando que la composición química y la actividad antioxidante de las HDL son anormales en sujetos con valores bajos de C-HDL presentes en forma aislada.[55, 56, 57]

Actividad antiinflamatoria. La aterosclerosis es considerada un trastorno inflamatorio crónico. El endotelio lesionado expresa varias proteínas de adhesión que incluyen la molécula-1 de adhesión de células vasculares (VCAM-1), la molécula-1 de adhesión intercelular (ICAM- 1) y la E-selectina. Las HDL, principalmente las partículas pequeñas, inhiben la expresión de estas moléculas de adhesión inducida por citocinas. Se ha informado que los sujetos con C-HDL bajo tienen concentraciones plasmáticas de ICAM-1 y de E-selectina significativamente más altas que aquéllos con valores promedio o altos de C-HDL. En el mismo estudio se observó correlación inversa entre el CHDL y los valores de ICAM-1 y E-selectina en los sujetos con C-HDL bajo pero no en los sujetos con valores normales a altos de C-HDL.[56, 57]

En pacientes con EAC y concentraciones bajas de C-HDL, nosotros encontramos concentraciones significativamente mayores de VCAM-1 en comparación con sujetos normales. Tomando en cuenta que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria que se inicia en parte por la presencia de LDL oxidada en la pared arterial, es razonable concluir que las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de las HDL pueden explicar parcialmente el potencial antiaterogénico de estas lipoproteínas.[57]

Eflujo de colesterol. El eflujo de colesterol de las células periféricas hacia las HDL es considerado como el primer paso en el transporte reverso del colesterol. Modelos celulares tales como el de hepatoma de rata Fu5AH, los macrófagos de ratón J774 y los fibroblastos, se han utilizado para evaluar esta

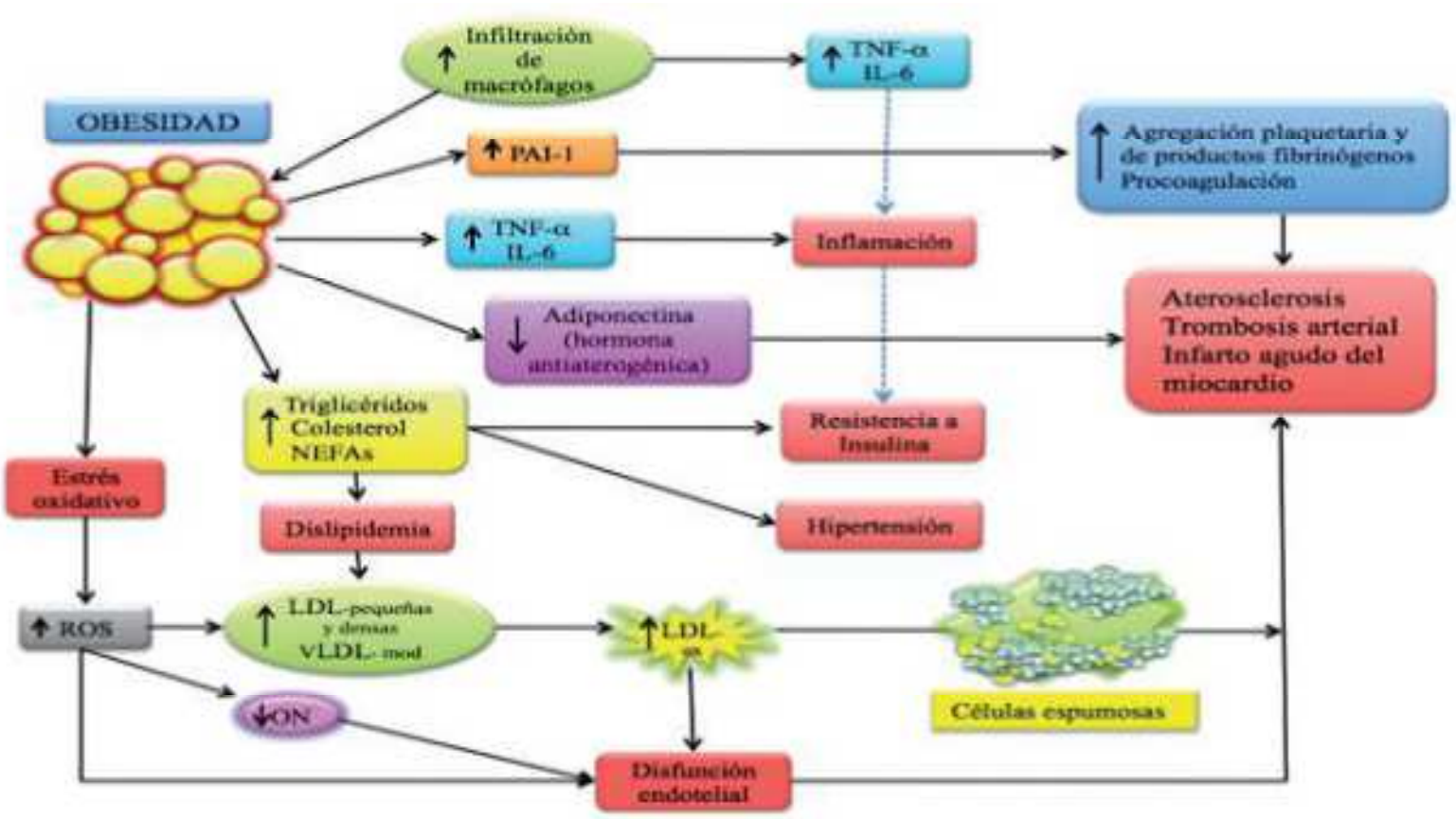
función de las HDL. El estudio de sujetos con hipertrigliceridemia combinada con C-HDL bajo, valores bajos de C-HDL que se presentan en forma aislada y en un grupo control, reveló disminución significativa del eflujo de colesterol, medido tanto en células Fu5AH como en la línea celular J774, en el suero de los dos grupos con C-HDL bajo en comparación con el grupo control. La reducción en el eflujo de colesterol se confirmó en los sujetos con hipertrigliceridemia, pero no en aquellos con C-HDL bajo como única anormalidad, al utilizar HDL aisladas por cromatografía en lugar de suero.[56, 57]

En contraste con este estudio, otro trabajo informó que el eflujo de colesterol no está alterado en los sujetos con resistencia a la insulina a pesar de los valores bajos de C-HDL. Más recientemente, la determinación del eflujo del colesterol, utilizando fibroblastos, en veintidós pacientes con síndrome metabólico, no mostró cambios en relación a un grupo control. Las discrepancias entre estos estudios pueden ser debidas a las diferentes líneas celulares utilizadas para evaluar el eflujo de colesterol, así como a las diferencias entre las poblaciones estudiadas.[57, 58]

Se requiere de más investigación para definir si el paso inicial del TRC está alterado en los pacientes con SM. La proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), cuyo origen principal es el tejido adiposo, participa en el transporte reverso del colesterol. Esta proteína transfiere triglicéridos de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) a las HDL y LDL en intercambio por ésteres de colesterol (EC). En sujetos normolipidémicos, la CETP promueve principalmente la transferencia de EC de las HDL a las LDL. Por esta vía el colesterol removido de los tejidos por HDL es depurado a través del receptor hepático para LDL.[58]

Por el contrario, en pacientes con TG altos, los EC son transferidos en proporciones mayores de las HDL a las VLDL, lo que da lugar a la reducción del C-HDL y a la formación de LDL pequeñas y densas. En hombres con SM se ha encontrado aumento en la concentración de CETP asociada a la dislipidemia aterogénica de (C-HDL) bajo y LDL con diámetro reducido.[58, 59]

En resumen, los numerosos estudios que han investigado las dislipidemias con C-HDL bajo, componente muy frecuente del SM, muestran que esta anormalidad lipoproteica se caracteriza no solamente por las concentraciones bajas de C-HDL, sino también por partículas de HDL con alteraciones en su tamaño, composición química y con disminución de sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y en su capacidad para promover el eflujo de colesterol. Esta reducción en las funciones ateroprotectoras de las HDL puede tener participación importante en la aterosclerosis acelerada observada en condiciones como la DM2 y el SM.[59]



Mecanismo general que relaciona a la obesidad y el síndrome metabólico con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

Exceso de triglicéridos y lipotoxicidad.

El aumento de los niveles de triglicéridos puede causar disfunción de las células b del páncreas y acelerar su apoptosis, a través de procesos denominados lipotoxicidad y lipoapoptosis, los cuales afectan también al miocardio y músculo esquelético.[54, 56, 58, 59]

La lipotoxicidad y lipoapoptosis se manifiestan porque, en condiciones de obesidad, los adipocitos no pueden almacenar el exceso de ácidos grasos en forma de TG, por lo que se empiezan a acumular en tejidos no adiposos (esteatosis), los cuales no están adaptados para almacenar grandes cantidades de TG como los adipocitos. En estos tejidos, los ácidos grasos favorecen la producción de ceramida, un ácido graso potencialmente dañino, que a su vez puede incrementar la formación de óxido nítrico y causar apoptosis de las células del páncreas y de los cardiomiocitos.[59]

El tejido adiposo puede minimizar la acumulación de lípidos en estos tejidos de dos maneras, regulando la ingesta de lípidos y aumentando su oxidación. Los adipocitos secretan leptina que lleva a cabo ambas funciones. Al igual que la leptina, la adiponectina ayuda a incrementar la oxidación de los ácidos grasos. Inicialmente, se creía que el papel de la leptina era prevenir la obesidad al regular la ingesta de alimentos y la termogénesis, actuando sobre los centros del apetito en el hipotálamo.[59, 60]

Actualmente, se considera que la leptina tiene un papel vital evitando la esteatosis. Existen evidencias que muestran que la esteatosis generalizada, así como la lipotoxicidad y lipoapoptosis se desarrollan cuando falta la acción de la leptina, ya sea por una deficiencia o la resistencia a sus efectos por sus tejidos blanco. A su vez, se ha observado que la lipotoxicidad de las células b del páncreas, miocardio y músculo esquelético puede conducir a diabetes tipo 2, cardiomiopatías y resistencia a la insulina.[60]

2.1.4 OBESIDAD

La obesidad es el incremento del peso corporal a expensas de la acumulación de los TG en el tejido adiposo. El método más sencillo para evaluar la obesidad, aunque tiene limitaciones, es la determinación del índice de masa corporal (IMC), que se calcula como el peso en Kg dividido por la talla en metros al cuadrado. Según la OMS, las personas se clasifican en: [61, 62]

- *Bajo peso*: IMC < 18,5.
- *Normales*: IMC entre 18,5 y 24,9.
- *Sobrepeso*: IMC entre 25-29,9.
- *Obeso*: IMC ≥ 30.

Se ha demostrado que la grasa más dañina para la salud es la que se acumula en la región abdominal. Esta obesidad central o visceral se puede determinar con la circunferencia de la cintura. Según el ATP-III, un perímetro de la cintura ≥ 102 cm en los hombres y ≥ 88 cm en las mujeres aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedades como ECV y la DM 2. La obesidad visceral predomina en el sexo masculino.[62]

2.1.5 DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y DAÑO CARDIOVASCULAR

En condiciones de obesidad, existe una serie de alteraciones en la vasculatura que ocasionan disfunción endotelial, caracterizada por la pérdida de la capacidad del endotelio para controlar la liberación de sustancias necesarias para mantener el balance vasomotor y la homeostasis vascular.[63, 64]

Una de las consecuencias se manifiesta en aumento en la permeabilidad del endotelio, que ahora permite el paso tanto de lipoproteínas VLDL modificadas como de LDL pequeñas y densas, que conduce al desarrollo de procesos inflamatorios patológicos y enfermedad vascular. A este estado se le conoce como “activación endotelial” y se le considera como la etapa temprana de la aterosclerosis, que precede a la formación de la placa de ateroma.[64]

Las células endoteliales regulan la homeostasis vascular al producir, además de otras sustancias, óxido nítrico (ON) y angiotensina II.

El ON tiene múltiples funciones: es un vasodilatador, reduce la permeabilidad vascular y la síntesis de moléculas de adhesión, inhibe la expresión de citocinas proaterogénicas y proinflamatorias.[64, 65]

Por su parte, la angiotensina II, que se puede producir y secretar por el tejido adiposo en condiciones de obesidad, actúa como un antagonista del ON, causa vasoconstricción, protrombogénesis, efectos oxidantes y antifibrinolíticos. A su vez, favorece la adhesión de leucocitos, estimula la expresión de citocinas proinflamatorias, al activar al NF-kB. Todos estos factores promueven el desarrollo, la progresión y la complicación de la aterosclerosis.[64, 65]

En condiciones fisiológicas normales, que mantienen un balance homeostático, existe un equilibrio entre ON y angiotensina II; sin embargo, hay factores de riesgo que rompen dicho equilibrio, con lo que afectan las funciones de estas sustancias, manifestándose en disfunción endotelial o activación endotelial. Entre los factores de riesgo clásico se encuentran: obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión, tabaquismo, diabetes, sedentarismo, entre otros.[65, 66, 67]

Estrés oxidativo. En condiciones de obesidad, cuando la producción de sustancias oxidantes altamente reactivas supera a los mecanismos antioxidantes, cambia el balance a favor de la oxidación y se establece el "estrés oxidativo" y una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) como son: anión superóxido (O2), peróxido de hidrógeno (H2O2), radical hidroxilo (HO-).[67]

Actualmente, se sabe que el estrés celular contribuye a procesos inflamatorios y daño endotelial, principalmente por medio de tres mecanismos:[67, 68]

1) Los ROS activan a la cinasa inflamatoria JNK, que a su vez activa al NF-kB, con lo que se potencia el proceso inflamatorio.

2) Los ROS oxidan al óxido nítrico (ON) y lo inactivan al convertirlo en peroxidonitrilo (ONOO), el cual oxida a la tetra hidro-biopterina, lo que conlleva a una mayor oxidación y disminución de los niveles de ON.

3) Los ROS causan la oxidación de las LDL pequeñas y densas, lo que resulta en moléculas LDL oxidadas, potencialmente aterogénicas.

Procoagulación e hipofibrinólisis. En estado de obesidad e inflamación se incrementan los niveles de otra importante molécula bioactiva, el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), una proteína inhibidora de

serinproteasas que regula la cascada de coagulación y que se expresa en varios tipos celulares, incluidos los adipocitos. Esta proteína está involucrada en aterotrombosis y se relaciona con el daño endotelial.[68]

En condiciones normales, PAI-1 favorece la formación del coágulo de fibrina a través de la inhibición de la fibrinólisis (destrucción del coágulo de fibrina) por la inactivación del activador del plasminógeno. Mientras que en condiciones de obesidad, el incremento de los niveles de PAI-1 disminuye la velocidad de fibrinólisis y genera un estado de hipercoagulabilidad que contribuye a la aterogénesis, por dos vías:[68]

1) incrementando la deposición de plaquetas y productos fibrinosos;

2) disminuyendo los niveles de adiponectina, una hormona que tiene importantes funciones antiaterogénicas.

Aterosclerosis. La aterosclerosis se puede considerar como una enfermedad inflamatoria de la capa interna arterial, ocasionada por varias alteraciones en el organismo como son: obesidad, diabetes, hipertensión y otras. Esta enfermedad puede iniciar a temprana edad e irse desarrollando hasta manifestarse en complicaciones cardiovasculares que pueden ocasionar la muerte. El mecanismo es el siguiente: las células endoteliales aumentan su permeabilidad en respuesta a los mediadores inflamatorios, la disminución del ON y el estrés oxidativo. Esto permite que las partículas VLDL ricas en colesterol y las LDL pequeñas y densas se muevan a través del endotelio y entren a la íntima endotelial, en donde se genera la llamada “activación endotelial”. Ya en la íntima endotelial, las LDL-ox atraen a monocitos, los cuales se activan y liberan moléculas de adhesión como la MCP-1 y otras quimiocinas. Los monocitos activados se diferencian en macrófagos y activan la expresión de sus receptores basureros con los cuales fagocitan el exceso de LDL-ox.[68, 69]

Por su parte, los macrófagos reclutan a más monocitos, liberan citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión vascular, que en paralelo amplifican el reclutamiento de leucocitos, lo que ocasiona migración y proliferación de células del músculo liso e incrementa el proceso inflamatorio.[69]

Los macrófagos fagocitan tanto a las VLDL modificadas como a las LDL-ox mediante sus receptores basurero; se considera que éste podría ser un mecanismo para eliminar esas partículas tóxicas y moderar la reacción inflamatoria. Pero cuando estas partículas se encuentran en exceso, los macrófagos continúan con su captura, se saturan de colesterol y otros lípidos, transformándose en "células espumosas". Las células espumosas son el componente principal de las estrías de grasa, las cuales constituyen el primer paso en la formación de la placa de ateroma.[69]

Después de desarrollarse, los ateromas pueden presentar ulceración en la superficie luminar y hemorragia. La placa puede ocupar una gran proporción de la luz vascular y restringir el flujo sanguíneo, lo cual se conoce como estenosis parcial. También se puede desprender, debido principalmente a su alto contenido lipídico, o por la ruptura de su capa fibrosa y la vasoconstricción del endotelio.[68, 69]

Si la placa se desprende puede formar un trombo, el cual puede causar obstrucción completa de alguna arteria del corazón, cerebro, riñón u otra parte del organismo y provocar isquemia. La isquemia se puede definir como la disminución del aporte de oxígeno a un tejido biológico. La falta completa de oxígeno (hipoxia) causa necrosis y daño al tejido. Si este fenómeno ocurre en el corazón, se puede generar un infarto de miocardio. Si el área del corazón afectada por el infarto es extensa o está localizada en una región crítica, el resultado puede ser fatal.[69]

2.1.6 RESISTENCIA A LA INSULINA

Un rasgo clave del SM es la resistencia a la insulina (RI). La RI es un estado en que cantidades normales de insulina producen una respuesta biológica insuficiente para incrementar la entrada y utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, especialmente hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. Al principio, la deficiente acción de la insulina se compensa con elevadas cantidades de la hormona liberadas a la sangre por las células ß del páncreas, lo que provoca una hiperinsulinemia que mantiene los niveles de glucosa en

sangre dentro de límites normales. Este fenómeno se puede mantener durante años hasta que se origina una disfunción de las células ß y la aparición de hiperglucemia y DM 2. [70]

Cuando el páncreas es incapaz de mantener las grandes demandas de insulina necesarias en la RI, se altera el control de la glucosa. Por tanto, la hiperglucemia aparece relativamente tarde, con frecuencia años después que aparecen los otros factores pro-ateroscleróticos.[70, 71] La hiperglucemia en ayunas es un estado más avanzado en la afectación de la homeostasis de la glucosa. Para ayudar a mejorar la certeza diagnóstica de los niveles de glucosa en ayunas en este sentido, la *American Diabetes Association* (ADA) bajó los umbrales de glicemia hasta 5,6 mmol/L.[70, 71]

El tejido adiposo visceral es resistente a la insulina. El aumento de la lipólisis (degradación de los TG) en este tejido produce un flujo aumentado de ácidos grasos al hígado por vía portal, lo que incrementa la síntesis hepática de TG, y la formación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). El aumento de la síntesis de lípidos favorece su acumulación en el órgano y la esteatosis hepática o hígado graso, un rasgo asociado con el SM. El aumento de las VLDL en sangre, lipoproteínas ricas en TG, unido a una deficiente actividad de la lipasa lipoproteica, una enzima encargada de la depuración de las VLDL y los quilomicrones (transportan los TG de la dieta) incrementan significativamente los niveles de TG en la circulación, lo que constituye otra característica del síndrome.[70, 71, 72]

Además de la hipertrigliceridemia, se reducen los niveles en sangre de las HDL y se producen lipoproteínas de baja densidad (LDL) densas y pequeñas, más propensas a la oxidación y más aterógenas. Las HDL transportan el colesterol desde los tejidos y las paredes arteriales hasta el hígado, donde se excreta con la bilis al intestino, un proceso conocido como transporte inverso del colesterol, que constituye la principal función cardioprotectora de estas partículas. Además, las HDL inhiben la oxidación de las LDL y de la expresión de moléculas de adhesión celular y el reclutamiento de monocitos y puede reducir el riesgo de trombosis al inhibir la activación y agregación plaquetarias. Estas funciones explican la importancia del papel desempeñado por las HDL en la

disminución del riesgo de cardiopatía isquémica y diabetes, dos enfermedades muy vinculadas al SM y que aparecen frecuentemente en personas que realizan poca actividad física.[72]

También la RI se vincula con un estado de inflamación crónica de bajo grado favorecido por la gran cantidad de adipoquinas secretadas por el tejido adiposo. Entre estas citoquinas proinflamatorias se destacan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) y la interleuquina-6 (IL-6), que aceleran la aterosclerosis, es decir, el depósito de placas de ateromas en las paredes de los vasos sanguíneos, que reducen su luz y disminuyen el riego de sangre a órganos vitales, como el corazón, el cerebro y los riñones. Estos ateromas pueden romperse y favorecer la formación de coágulos. Cuando se forman coágulos en las arterias coronarias se produce el infarto de miocardio agudo (IAM), una causa frecuente de muerte en el SM y en personas sedentarias. [69, 70, 71]

Fisiopatológicamente se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre, incremento de las partículas VLDL e incremento de los niveles circulantes de ácidos grasos libres. La resistencia a la insulina puede ocasionar la disfunción del músculo cardiaco, al afectar la captura de glucosa. Para compensar estas alteraciones, el organismo sintetiza más insulina; sin embargo, sus efectos metabólicos no se manifiestan, debido a que en condiciones de obesidad se interrumpe la vía de señalización de la insulina. La señalización normal de insulina en los tejidos blanco está mediada por dos vías diferentes: la vía de la cinasa-3 del fosfatidil inositol, que regula las actividades metabólicas de la insulina, y la vía Ras/MAPcinasas, responsable de mediar las acciones de la insulina como factor de crecimiento.[69, 70, 71]

En condiciones fisiológicas normales, la insulina liberada por el páncreas se une a sus receptores en la membrana celular, que al activarse fosforilan residuos de tirosina en proteínas conocidas como sustratos del receptor de insulina (IRS-1, IRS-2), las cuales transmiten la señal de la insulina a través de una serie de reacciones en una cascada de fosforilación-desfosforilación, que

finalmente se manifiestan en captura de la glucosa, inhibición de la lipólisis, almacenamiento de grasas y otros efectos metabólicos de la insulina .[70, 71]

Sin embargo, en condiciones de obesidad, el exceso de TNF-a, IL-6 y los ácidos grasos libres, liberados por el tejido adiposo, activan a las cinasas PKC, IKK-b y JNK, que en consecuencia fosforilan residuos de serina en los IRS, impidiendo la fosforilación por parte del receptor de insulina activado y con ello cancelan la señal de la insulina. Se ha visto que esta alteración se presenta en la mayoría de los casos de resistencia sistémica a la insulina, tanto en animales experimentales como en humanos.[48, 60, 68, 69, 70] La inhibición de la señalización de la insulina, inducida por el estado inflamatorio, también se estimula por la degradación de los IRS. Existen reportes que muestran que, al menos, tres miembros de la familia de proteínas supresoras de la señalización de citocinas (SOCS1, SOCS3 y SOCS6) participan en la inhibición de la señalización de la insulina a través de dos mecanismos, ya sea inhibiendo la fosforilación de los residuos de tirosina de los IRS-1 y 2 o mediante la degradación de ambos sustratos a través de la vía ubiquitina-proteosoma.[68, 69, 70]

Las proteínas IRS son ubiquitiniladas y, posteriormente, degradadas por el proteosoma 26S durante la estimulación de la insulina o durante el estrés celular, pero aún se desconoce el mecanismo por el cual las ubiquitin-ligasas se reclutan hacia las proteínas IRS. Se sabe que, en condiciones fisiológicas, al aumentar las demandas metabólicas, debido a un aumento progresivo en la acumulación de lípidos o por la demanda elevada de secreción de insulina en las células beta del páncreas, aumenta consecuentemente la carga de trabajo del retículo endoplásmico. Para aliviar esta sobrecarga o estrés del retículo endoplásmico, se pone en marcha un programa denominado respuesta al mal ensamblaje proteico (*Unfolded Protein Response* o URP, por sus siglas en inglés), mecanismo diseñado específicamente para disminuir o detener la síntesis de proteínas y promover su rápida degradación.[68, 69, 70]

Sin embargo, cabe señalar que dicho sistema no funciona únicamente para este propósito, ya que también actúa como un mecanismo regulador para

controlar de forma precisa y oportuna el nivel de proteínas en las células y sus funciones biológicas.[70]

Los receptores PPAR-g **en la resistencia a la insulina y el estado inflamatorio.**

Los procesos metabólicos inflamatorios y la alteración de la homeostasis de la energía, generados en condiciones de obesidad, están modulados por varios factores de transcripción, principalmente por los miembros de la familia de receptores nucleares PPAR (por *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) y el receptor X del hígado (LXR). Los PPAR representan blancos importantes para la obesidad e inflamación, inducidas por la obesidad y el síndrome metabólico.[68, 69, 70]

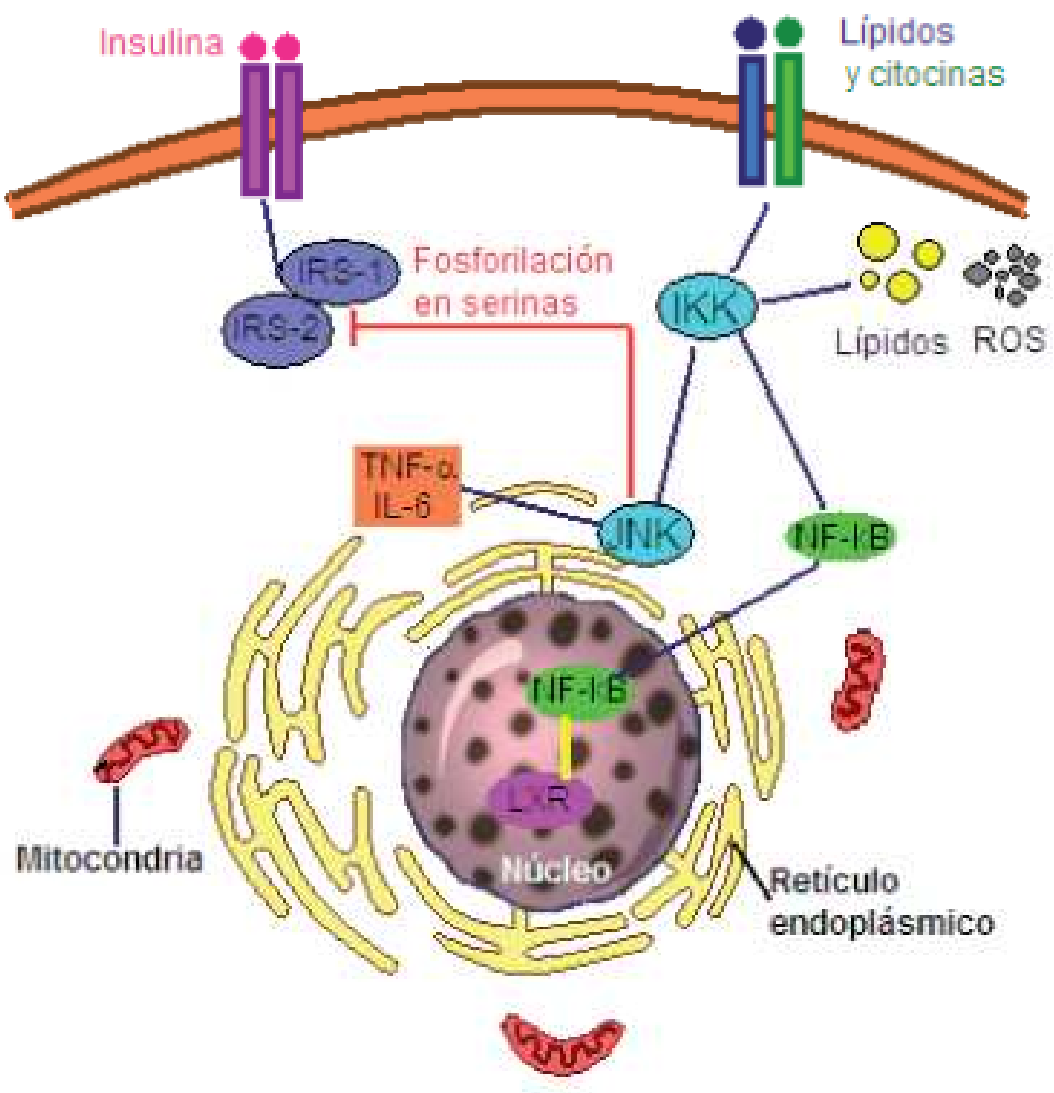
Se han identificado 3 isoformas de PPAR: PPARα, PPARg y PPARδ, con distinta actividad biológica y distribución en los tejidos. De las tres isoformas, los PPARg son los principales reguladores de la adipogénesis y la homeostasis de la glucosa. Estos receptores, que a su vez son factores de transcripción, se expresan en niveles altos en el tejido adiposo, durante la diferenciación de los adipocitos. Cuando estos factores de transcripción son activados por sus ligandos naturales (ácidos grasos, eicosanoides, prostaglandina D2, entre otros) regulan la diferenciación de adipocitos y la expresión de diversos genes, tales como: los genes involucrados en la captura de glucosa [Proteína asociada a c-Cbl (CAP) y el transportador 4 de glucosa (GLUT4)], genes involucrados en la captura y almacenamiento de lípidos (CD36, aP2, LPL, FATP y acil-CoA sintetasa) y en el gasto de energía.[64, 65, 66, 68, 69, 70]

A su vez, cuando los PPARg se activan, se inhibe la expresión de varios genes involucrados en la respuesta inflamatoria en macrófagos y adipocitos, tales como: TNF-a, leptina, resistina, MCP-1, VCAM-1 e ICAM-1. En paralelo, se inhibe la expresión de la angiotensina II, un factor proaterogénico principal; mientras que la expresión y secreción de adiponectina, una adipocina antiaterogénica y antidiabética, se incrementa en presencia de agonistas de

PPARg. Por lo que se ha sugerido que los PPARg manifiestan propiedades antiinflamatorias y, potencialmente, antiaterogénicas en el organismo.[69, 70]

También, se ha observado que los PPARg tienen un papel potencial en la resistencia a la insulina. Aún no es claro cómo los PPARg mejoran la sensibilidad a la insulina en órganos como el hígado y músculo, pero se sugiere que los efectos sensibilizadores de la insulina están relacionados con sus propiedades antiinflamatorias.[70, 71]

Esto se explica por la acción de los PPARg, que reduce la producción de TNF-a e IL-6, moléculas que pueden ocasionar resistencia a la insulina. Recientemente, se han utilizado agonistas de PPARg sintéticos, como las tiazolidinedionas (TZDs), para el tratamiento de dislipidemia y resistencia a insulina, debido a que incrementan la sensibilidad a la insulina al suprimir la producción de glucosa hepática y la captura de glucosa en el músculo esquelético, tanto en animales como en humanos con resistencia a insulina.[70, 71]



Rutas moleculares que integran el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria con la acción de la insulina. Modificado de Hotamisligil, 2006.

2.1.7 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Además de la dislipidemia aterógena, en el SM se producen altas cifras de presión arterial cuyos mecanismos, no bien esclarecidos, involucran la activación del sistema nervioso simpático, del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de ciertos metabolitos como el ácido úrico. La hipertensión también incrementa el riesgo de morbimortalidad y afecta principalmente la retina (retinopatía hipertensiva), los riñones (neuropatía hipertensiva) y el corazón (cardiopatía hipertensiva). La HTA en adultos se define como cifras de presión arterial sistólica y diastólica ≥ 140/90 mm Hg. En los pacientes con SM se consideran cifras inferiores de presión arterial: mayores o iguales a 130/85 mm Hg. La presión arterial se clasifica en adultos ≥ 18 años de la siguiente manera:

- Normal < 120/80 mm Hg.
- Prehipertensión 120-139/80-89 mm Hg.
- Hipertensión:
    - Grado I: 140-159/90/99 mm Hg.
    - Grado II: 160-179/100-109 mm Hg.
    - Grado III: ≥ 180/120 mm Hg.

Sin duda, uno de los artículos que más debate ha generado en torno al SM ha sido el publicado por Kahn et al. Estos autores sostienen que algunos aspectos del SM deben ser cuestionados. Por una parte, los propios criterios del SM son ambiguos o, al menos, incompletos. ¿Cuál debe ser el punto de corte de la presión arterial? ¿Tiene el mismo valor la presión arterial sistólica que la diastólica? ¿Cómo es posible que haya algunos criterios que se incluyen en unas recomendaciones y no en otras? Por otra parte, si se supone que la definición del SM se ha hecho para identificar a los pacientes que, por una serie de características que le son propias, tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades de origen cardiovascular, ¿se debe incluir la diabetes dentro de la definición de SM, si la sola presencia de la diabetes implica un riesgo elevado de desarrollo de enfermedad cardiovascular? También es cuestionable que la resistencia a la insulina sea la única base de todo este síndrome. Se ha demostrado que otros factores de riesgo cardiovascular se

asocian en estos pacientes a una mayor frecuencia que la debida al azar. ¿Deberían incluirse también en la definición del síndrome metabólico Kahn et al, también afirman que el riesgo cardiovascular del SM varía de un paciente a otro, según los factores de riesgo que presenta cada paciente. Por otra parte, se cuestionan si el riesgo cardiovascular que presentan estos pacientes no es sino la suma de los componentes que lo constituyen. Finalmente, afirman que el tratamiento del SM no difiere sustancialmente del tratamiento de cada uno de los factores que conforman el SM.[69, 70, 71]

2.1.8 ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL

En el campo de la cardiología clínica, uno de los aspectos en que más se ha incidido en este último año es en el impacto que tiene el envejecimiento de la población en todas las áreas de la enfermedad cardiovascular.[71, 72]

El último Congreso Mundial de Cardiología (World Cardiology Congress, celebrado en Barcelona en 2006) escogió como leading topic este aspecto, con numerosas publicaciones y puestas al día, tanto de la fisiopatología del envejecimiento como del impacto sanitario y social que tienen las medidas terapéuticas en este sector de la población. En el último año se han publicado más de 6.000 artículos sobre envejecimiento, de los que 300 tratan sobre envejecimiento o consecuencias de éste en el sistema cardiovascular, además de los artículos y trabajos sobre diagnóstico, tratamiento y pronóstico de las diferentes enfermedades cardiovasculares en los pacientes cardiópatas ancianos. Cabe destacar que actualmente, en la categoría de ancianos, se incluye a pacientes realmente longevos, normalmente por encima de los 80 años, y se elimina la clasificación, ya desfasada, que consideraba ancianos a los mayores de 65 años.[72, 73]

En 1980, en España, un 2% de la población tenía 80 o más años, lo que representaba unos 750.000 habitantes. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística de 2004, este porcentaje se ha elevado al 4,3%, lo que significa,

dado el crecimiento del global de la población, 1.845.000 personas, es decir, en 25 años, la población de más de 80 años ha aumentado en más de 1 millón bruto de individuos. La previsión actual es de más de 3 millones de personas por encima de los 80 años en el año 2025. Estas cifras, consecuencia de la pirámide demográfica occidental que tiene nuestro país, significan en primer lugar un aumento muy importante de los recursos económicos sanitarios y sociales que este sector de la población requiere en función de las características de fragilidad de la salud y cronicidad de las enfermedades en este intervalo. Pero, además, los expertos coinciden en que hay que cambiar el paradigma de atención sanitaria y dar mayor protagonismo no sólo a las enfermedades con una alta mortalidad, sino también a las que tienen una larga supervivencia pero con múltiples complicaciones y descompensaciones.[73, 74]

Es necesario orientar los esfuerzos en la fase post-aguda y reforzar los centros de convalecencia, potenciar la asistencia domiciliaria, agilizar la atención urgente para prevenir complicaciones y racionalizar el gasto sanitario hacia las áreas de mayor impacto poblacional. En el ámbito cardiológico, la enfermedad que mejor representa este cambio es la insuficiencia cardiaca, consecuencia final de múltiples procesos cardiovasculares, pero especialmente de la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial. Los avances en cardiopatía isquémica han reducido la mortalidad en la fase aguda de forma importante y han alargado la supervivencia de los enfermos, haciendo que la causa más frecuente de muerte sea la insuficiencia cardiaca y a edades muy avanzadas. Del mismo modo, el éxito en los tratamientos antihipertensivos ha tenido su mayor impacto en la reducción de la mortalidad por hemorragia cerebral, pero finalmente estos enfermos fallecen por insuficiencia cardiaca, muchas veces agravada o complicada con insuficiencia renal.[74, 75]

2.1.9 DEPRESION Y SINDROME METABOLICO

La depresión es, después de los problemas de adaptación, la causa psiquiátrica más frecuente de visitas consecutivas a los servicios de atención primaria. Cabe resaltar también que los estresores psicosociales pueden estar

implicados en la presentación y evolución de cualquiera de los trastornos depresivos.[76]

La OMS afirma que las depresiones en el mundo alcanzan el 22% de la población, y de ellos solo un 40% son tratados en Europa, en otros continentes el acceso a la atención especializada es mucho menor.[76]
La depresión es la principal causa de discapacidad, medida por APD (años de vida perdidos por discapacidad) y el cuarto factor que conduce a la carga mundial de morbilidad AVAD (años de vida asociados a la discapacidad) en el 2000. Para el año 2020 la depresión se situaría en segundo lugar de la clasificación de los AVAD calculará a para todas las edades, ambos sexos.[76, 77]
Diversas entidades que tradicionalmente se consideraban independientes, que podían no asociarse, hoy se estima que están ligadas por un denominador causal común.[76, 77]

Es lo que acontece con la obesidad, la hipertensión arterial, la hiperglucemia, la elevación de los triglicéridos y la acumulación de grasa en el hígado, entre otros elementos, también conocido como síndrome metabólico (SM), sinónimo de riesgo cardiovascular elevado con sus alteraciones consecuentes como la cardio-cerebrovascular, causas más importantes de discapacidad y muerte en la población adulta. Se trata de una situación a la que es preciso diagnosticar y tratar.[77]

Un hecho que debe llamar la atención es que el SM es muy frecuente entre las personas que padecen depresión, sobre todo si padecen episodios de depresión mayor.[77]
Se han estudiado las frecuentes depresiones asociadas a enfermedades somáticas y se estudian las posibles causas de la Comorbilidad. Hay quien defiende que la depresión predispone al enfermar orgánico general, otros proponen el camino inverso justificado por las pérdidas existenciales que origina la patología (pérdida de la independencia, pérdida del control, pérdida de la movilidad, pérdida del rol) con riesgo de perder la vida. Todos destacan que hay indudablemente una interacción y el médico debe atender a la totalidad de la persona.[77, 78]

2.1.9.1 DEPRESIÓN, ESTRÉS Y SM

Los campos principalmente involucrados en el sistema del estrés son el hormonal, el neuro-psiquiátrico y el inmunológico, lo que es motivo de esta breve revisión. La interacción entre inmunidad, hormonas y manifestaciones psiquiátricas es compleja, y está en proceso de aclararse. Denominada psiconeuroinmuno-endocrinología, es una disciplina que aglutina investigadores de numerosas especialidades médicas y otras disciplinas. El cerebro y la periferia se retro-alimentan vía el sistema neuro-vegetativo y los sistemas endócrino e inmune, que a su vez interactúan entre sí.[79, 80]

Pareciera que los genes que se involucran en los procesos de adaptación y supervivencia fueran los adecuados para el hombre primitivo, mas no para el moderno, donde darían lugar a enfermedades del desarrollo como la obesidad y la hipertensión, entre otras.[80]

El sistema psiconeuroinmunoendocrino tiene estratos anatómicos y fisiológicos que forman subsistemas neurológicos, endocrinos e inmunitarios. Entre los trastornos psiquiátricos relacionados con una alteración del eje límbico-hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (eje HPA) está la depresión mayor, además del síndrome de estrés post-traumático, los ataques de pánico, fibromialgia, y el síndrome de fatiga crónica.[80, 81]

Cuando la demanda estresante, externa o interna es superior a la capacidad de respuesta, se presenta la sobrecarga alostática, que se asocia con fenómenos y enfermedades como la depresión y otras manifestaciones psiquiátricas, la deposición abdominal de grasa (favorecida por hipercortisolismo); esto lleva a hiperinsulinismo, síndrome de ovarios poliquísticos, enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión, exacerbación de asma bronquial, uso de sustancias adictivas (cigarrillo, alcohol, narcóticos), úlcera péptica, enfermedades autoinmunes, amenorrea hipotalámica, etcétera. La sobrecarga alostática puede sobrevenir por mecanismos como:[81, 82]

1) activación frecuente de los sistemas alostáticos

2) Falla en desactivar la actividad alostática después del estrés

3) Respuesta inadecuada de los sistemas alostáticos, que lleva a una actividad aumentada de otros sistemas alostáticos normalmente contra regulados después del estrés.

La percepción amenazante que inicia la respuesta del estrés se realiza en la amígdala y en la circunvolución del cíngulo, con su modulación cognitiva la corteza. El estrés agudo conduce al individuo a un estado de adaptación.

En la depresión, hay sobrecarga alostática por un estrés repetido. Se produce un trastorno crónico del eje HPA que implica al hipotálamo (hipersecreción de corticotropina, CRH) y al sistema límbico (insuficiencia en receptores de glucocorticoides, con hiperexpresión del CRH).[81, 82]

2.1.9.2 RESPUESTAS ENDOCRINAS AL ESTRÉS

En repuesta al estrés el hipotálamo secreta CRF al sistema portal hipofisario. El CRF actúa sobre la hipófisis anterior para desencadenar la liberación de adrenocorticotropina (ACTH). Una vez liberada, ésta actúa sobre la glándula suprarrenal para estimular y liberar la síntesis de glucocorticoides, los cuales ejercen innumerables efectos sobre el organismo, tales como promoción de energía, aumento de la actividad cardiovascular, e inhibición de las funciones, como crecimiento, reproducción e inmunidad.[82, 83]

El cortisol permite adaptarse al estímulo estresante, modificando la intensidad de transmisión de las sinapsis excitadoras, aumenta la plasticidad de las sinapsis y mejora su eficacia adaptativa. Su hipersecreción durable (por estrés prolongado o reiterado) reduce la plasticidad de las sinapsis, favoreciendo la aparición de enfermedades (depresión mayor, grasa abdominal, hiperinsulinismo, diabetes, HTA, hiperlipidemia, síndrome metabólico, trastornos autoinmunes tipo artritis reumatoidea (AR), amenorrea hipotalámica, etcétera) y acelera el envejecimiento. La depresión endógena es una enfermedad crónica, recurrente y evolutiva que afecta a todo el organismo y no sólo al cerebro.[82]

Todos los sistemas se deprimen en su funcionalidad, se pierden las respuestas adaptativas hacia el medio interno y externo, aumenta la percepción y la interocepción y se originan disbalances de varios órganos (entre ellos, pero no exclusivamente en el cerebro).[82, 83]

En un estudio realizado en un grupo de 121 pacientes depresivos ambulatorios, pudo establecerse que más de la tercera parte de los sujetos deprimidos, especialmente aquellos que sufrían de depresión mayor (o tenían antecedentes de esta forma de depresión) padecían SM. En cuanto a la epidemiología, estudios de cohortes transversales muestran una consistente relación entre diabetes y depresión. Según Winokur y col., "estos hallazgos indican la presencia de un estado funcional de resistencia a la insulina durante la enfermedad depresiva mayor y sugiere la presencia de un disturbio biológico más generalizado en algunos pacientes depresivos."[82, 83]

2.1.10 APNEA DEL SUEÑO

Los trastornos del sueño por diversas causas presentan una alta prevalencia en la población general (35-40%). Entre estos trastornos destacan por su frecuencia el SAHOS (síndrome de apneas/hipoapneas obstructiva del sueño), que, en estudios internacionales, afecta a 1 de cada 5 adultos en su presentación leve y a 1 de cada 15 en su presentación moderada a severa y el insomnio, que en series internacionales afecta a 5-34% de la población. [84]

El cuadro clínico de SAHOS incluye: somnolencia diurna, cefalea matinal, ronquido intenso, irritabilidad, trastorno del ánimo, disminución de la concentración y disminución de habilidades motrices, con el consiguiente riesgo de accidentes, disminución en la productividad laboral y disminución en la calidad de vida familiar y social. Este síndrome se caracteriza por colapsos de la vía aérea faríngea durante el sueño, que ocurren en forma recurrente, llevando a hipoxemia e hipercapnia.[84]

Para reestablecer la respiración se producen subsecuentes despertares y microdespertares que desorganizan la estructura del sueño, con importantes consecuencias neuroconductuales y cardiovasculares. Se ha demostrado además, que este cuadro constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, accidentes cerebrovasculares y síndrome metabólico.[84, 85]

Debido al alto costo económico de los exámenes necesarios para los diagnósticos específicos de los diferentes trastornos de sueño, su manejo ha estado limitado fundamentalmente al sector privado de la salud. Parece necesario disponer de un instrumento que permita detectar fácilmente a las personas en riesgo de alguna de estas patologías.[85]

2.1.10.1 SUEÑO INSUFICIENTE Y PESO CORPORAL

Más de veinte estudios epidemiológicos, publicados todos, excepto dos, desde el año 2000, han demostrado que existe una relación inversa entre duración habitual de sueño y peso corporal. La mayoría de dichos estudios fueron hechos de forma transversal, aunque algunos utilizaron un diseño longitudinal, como son varios estudios de cohortes. El tamaño de las muestras de los distintos estudios varió desde 150 a más de un millón de personas y los grupos de edad estudiados incluyeron tanto niños y adolescentes como adultos. En la mayoría de los estudios estuvieron representados ambos sexos.[85, 86] La metodología usada se basó en datos subjetivos, con la excepción de algún estudio aislado, que además usó procedimientos objetivos, ya sea registros poligráficos o actigrafía. La casi totalidad de los estudios se realizó en países occidentales (de Europa y Norteamérica) y sólo unos pocos se hicieron en países de Asia con un estilo de vida similar en gran parte al de aquellos (Japón y Taiwán).[84, 85]

En general, los estudios muestran una relación dosis-respuesta entre duración acortada de sueño y excesivo peso corporal. Esta relación es más marcada en los niños, en los que es de tipo lineal. Dado que la mayoría de los estudios

fueron transversales y el tamaño del efecto pequeño, es difícil establecer una relación de causalidad. Los datos de los pocos estudios longitudinales (con una significación estadística en el límite) parecen apoyar dicha relación. No obstante, la relación causal más sólida la sugieren los estudios experimentales.[85]

2.1.10.2 EFECTOS ENDOCRINOS Y METABÓLICOS DE LA PRIVACIÓN DE SUEÑO

La privación de sueño, ya sea total, parcial o selectiva, ha sido objeto de múltiples estudios, primordialmente en lo que se refiere a sus consecuencias cognitivas, emocionales y comportamentales.[85, 86]

En cambio, son más limitadas las investigaciones referidas a sus efectos vegetativos y endocrinometabólicos. Hay estudios experimentales concernientes a los efectos hormonales y metabólicos de la privación total de sueño, ya sea en el animal de laboratorio o en el ser humano. Sin embargo, tienen más implicaciones clínicas y sanitarias aquellos que tienen como objeto los cambios endocrinometabólicos de la privación parcial de sueño, sobre todo la crónica, un supuesto que se encuentra más en la vida real. En los apartados que siguen se considerarán los efectos de dicho tipo de privación sobre las hormonas implicadas en la regulación del apetito y sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, y en última instancia, sobre el peso.[86]

2.1.10.3 REGULACIÓN NEUROENDOCRINA DEL APETITO

Los estudios existentes en este campo se han llevado a cabo con muestras pequeñas de sujetos sanos o como parte de un estudio epidemiológico.

En el primero de los estudios, los sujetos, que eran 12 varones sanos con un peso normal, durmieron, siguiendo un orden aleatorio, dos noches en que la permanencia en cama se restringió a 4 horas (restricción) y otras dos en que permanecieron en la cama 10 horas (extensión) con una separación entre

ambas condiciones de un mínimo de seis semanas, período en el que el peso de los sujetos no cambió.[86]

Además de registros poligráficos, todas las noches se obtuvieron muestras de sangre cada 20 minutos (de 8:00 de la mañana a 9:00 de la noche) después de la segunda noche de restricción y extensión, que permitieron obtener los perfiles diurnos de secreción de leptina y ghrelina; por otra parte, los sujetos respondieron a escalas analógicas visuales cada hora, durante 12 horas, en las que cuantificaban su hambre y apetito por diferentes alimentos (con una ingesta calórica constante para evitar fluctuaciones de hambre y saciedad). El tiempo promedio que durmieron en las noches de restricción fue de 3 horas y 53 minutos, mientras que las noches de extensión durmieron 9 horas y 8 minutos de promedio.[86, 87]

Después de las noches de restricción de sueño los sujetos tenían valores promedios de leptina que fueron más bajos (18%) y de ghrelina que fueron más altos (28%) que después de las noches de extensión del sueño. El cociente de concentración ghrelina/leptina aumentó un 71% en la restricción comparada con la extensión del sueño. Asimismo, las puntuaciones de hambre aumentaron un 24% con la restricción de sueño, mientras que el apetito por la combinación de los distintos tipos de alimentos aumentó en un 23%, especialmente por los ricos en calorías con alto contenido en hidratos de carbono.[87]

En otro estudio epidemiológico, se confirmó la asociación entre acortamiento del tiempo de sueño y disminución de los valores de leptina y aumento de los de ghrelina. Los sujetos fueron 1.024 del estudio de la Cohorte de Sueño de Wisconsin, a los que, además de que aportaran información subjetiva sobre su sueño, se les hizo un registro de sueño poligráfico, después del cual se les extrajo sangre en ayunas para determinar los niveles de leptina y ghrelina, entre otras hormonas y principios inmediatos. La comparación de un sueño de 5 horas con uno de 8 horas (determinados con registros poligráficos) mostró para el primero una disminución del 15,5% de la leptinemia y un aumento del 14,9% de los valores de ghrelina. Es decir, dos estudios con métodos dispares

confirmaron que un sueño de duración acortada se acompaña de un aumento de apetito debido a una disminución de la leptina y un aumento de la ghrelina.[87]

2.1.10.4 SUEÑO Y OBESIDAD

Es un hecho bien conocido, tanto desde el punto de vista clínico como del epidemiológico, que la obesidad es un factor de riesgo para el síndrome de apnea del sueño. Además, las personas con obesidad que no presentan dicho síndrome pueden presentar sueño nocturno alterado y excesiva somnolencia diurna.[88]

Estudios epidemiológicos y clínicos han demostrado que la obesidad por sí misma supone un factor contribuyente principal a la presencia de excesiva somnolencia diurna. Así, un estudio epidemiológico reciente ha demostrado que la obesidad constituye un factor de riesgo para la excesiva somnolencia diurna, independientemente de la edad y de las alteraciones respiratorias durante el sueño.[88, 89]

Por otra parte, los estudios con muestras clínicas de enfermos con obesidad han demostrado también la contribución independiente de ésta para presentar excesiva somnolencia. Los enfermos con el síndrome de Prader-Willi, además de presentar obesidad como una de las manifestaciones principales del cuadro clínico, con frecuencia presentan excesiva somnolencia diurna y alteraciones respiratorias durante el sueño, habiéndose demostrado que la somnolencia es independiente de éstas.[88, 89]

Estudios poligráficos de sueño nocturno y diurno, comparando sujetos con obesidad sin síndrome de apnea del sueño con sujetos de control, han confirmado la contribución independiente de la obesidad a la presencia de excesiva somnolencia diurna. Así, en los registros diurnos los enfermos con obesidad tardan menos en dormirse, se despiertan menos después de dormirse y el porcentaje de tiempo que pasan dormidos es mayor.[88, 89]

Se ha demostrado que la obesidad, sobre todo si es mórbida, aun en ausencia de un síndrome de apnea del sueño, cursa frecuentemente con un sueño nocturno alterado. Así, enfermos de ambos sexos con obesidad, cuando se comparan con sujetos de control, muestran un aumento del número de despertares y de la vigilia intermitente durante el sueño, un aumento del sueño superficial (fase 1) y disminución del sueño REM. La excesiva somnolencia diurna en sujetos obesos sin alteraciones respiratorias durante el sueño no es el resultado de la fragmentación del sueño nocturno o de la privación crónica del mismo.[89]

Por ejemplo, en un estudio que hemos mencionado antes, los sujetos que dormían más de noche (aumento del porcentaje de sueño) tenían más somnolencia diurna; en cambio, con los que dormían menos de noche sucedía lo contrario. Otro estudio que usó métodos similares y que incluyó sujetos con síndrome de apnea del sueño mostró resultados análogos, 40 mientras que en otro no se encontró correlación entre las medidas objetivas (poligráficas) de perturbación del sueño nocturno y la somnolencia diurna valorada subjetivamente.[89]

De los datos que acabamos de resumir puede inferirse que hay dos tipos de personas con obesidad de acuerdo al tiempo de sueño en las 24 horas: los que tienen un sueño nocturno acortado y fatiga durante el día y los que tienen un sueño nocturno prolongado y somnolencia durante el día. Ambos tipos parecen diferenciarse desde el punto de vista de su perfil psicológico. Así, usando un instrumento psicométrico como el Inventario Multifásico de Personalidad de Minesota (MMPI), los que tienen un sueño acortado, comparados con el otro grupo, tienen puntuaciones más altas en tres escalas clínicas como son la de Hipocondriasis, Depresión e Histeria, lo que indica que tienen más distrés psicológico.[90]

Los mecanismos neuroendocrinos, que se ha sugerido que subyacen a la somnolencia o la fatiga que presentan los enfermos con obesidad, incluyen a las citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF-a) y al eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. Las concentraciones de IL-6 y TNF-a se correlacionan con el

grado de obesidad. En cuanto a la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, cuando se descarta la presencia de la depresión (un cuadro clínico que suele asociarse con hipercortisolemia), los valores plasmáticos de cortisol de los sujetos con obesidad son más bajos que los de los sujetos de control.[90, 91]

Teniendo en cuenta los datos anteriores referidos a los distintos ámbitos, se ha sugerido la existencia de dos subtipos de obesidad: una que se asocia con depresión, sueño nocturno alterado, fatiga diurna, hipercitocinemia y aumento de la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal; otra con humor normal, mejor sueño nocturno, somnolencia diurna, hipercitocinemia y disminución de la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal.[91]

2.1.10.5 SÍNDROME METABÓLICO Y SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO

Las últimas investigaciones sobre síndrome metabólico y síndrome de apnea del sueño sugieren que están estrechamente relacionados; algunos investigadores han propuesto incluso que el síndrome de apnea del sueño es una manifestación del síndrome metabólico. La coexistencia de ambos síndromes implica una potenciación de los riesgos que comparten, como es el de enfermedades cardiovasculares.[92]

El síndrome de apnea del sueño se define básicamente por un índice de apnea/hipopnea (número de apneas e hipopneas por hora de sueño) de cinco o más; a ello se añaden síntomas nocturnos (los principales son las pausas respiratorias y los ruidos asociados a ellas y la perturbación del sueño) y diurnos (el principal, la excesiva somnolencia diurna). Los principales indicadores poligráficos de gravedad del síndrome de apnea del sueño son el índice de apnea/hipopnea y las medidas de saturación arterial. La prevalencia de aquél, cuando se usan criterios clínicos y poligráficos, es del 4% en hombres adultos y del 2% en mujeres adultas, y cuando se usa sólo el índice de apnea/hipopnea de 5 es unas 4-5 veces más en ambos sexos. Como en el caso del síndrome metabólico, aumenta con el índice de masa corporal y la influencia de la edad es similar a la del síndrome metabólico.[92]

2.1.10.6 RESISTENCIA A LA INSULINA Y SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO

Varios estudios recientes, que mejoraron los métodos de investigaciones previas, han demostrado que hay una asociación independiente entre resistencia a la insulina y síndrome de apnea del sueño. En el primero de ellos, que comparó obesos con y sin síndrome de apnea del sueño, los primeros mostraron niveles de glucemia en ayunas y de insulina plasmática significativamente más altos que los otros. Dos estudios más recientes han demostrado que la asociación entre el síndrome de apnea del sueño y la resistencia a la insulina está presente en ausencia de obesidad y en las formas leves de síndrome de apnea del sueño, respectivamente.[93]

2.1.10.7 GRASA VISCERAL Y SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO

La acumulación de grasa visceral se ha considerado un factor de riesgo para padecer síndrome de apnea del sueño, habiéndose demostrado además una correlación entre grasa intraabdominal y el índice de apnea/hipopnea. Comparando entre sí a obesos con y sin síndrome de apnea del sueño se ha demostrado, mediante TAC, que la grasa visceral, pero no la subcutánea, se correlaciona de manera significativa con el índice de apnea/hipopnea y el valor mínimo de saturación arterial de oxígeno.[94]

2.1.10.8 CITOCINAS Y SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO

Dos estudios han demostrado que las concentraciones plasmáticas de IL-6 y TNF-a están aumentadas en el síndrome de apnea del sueño. El primero de ellos demostró que en los sujetos con síndrome de apnea del sueño, aquellas eran significativamente más altas que en los sujetos normales. En el segundo, en el que se controló la posible influencia de la obesidad, los obesos con síndrome de apnea del sueño tenían concentraciones significativamente más altas que aquellos sin síndrome de apnea del sueño y que los sujetos con peso normal.[95, 96]

2.2 ASPECTOS SOBRE FIBRILACIÓN AURICULAR (FA)

La FA es la «arritmia» por excelencia desde el punto de vista de su definición. En la práctica diaria es posible llegar a cuestionarse si esta alteración del ritmo es «anormal», también teniendo en cuenta el significado del término «anormal», tal es la cantidad de pacientes que presentan esta alteración del ritmo cardiaco.[97, 98]

Sabemos que tiene una prevalencia del 0,4 al 1% de la población general y que esta se incrementa con la edad (el 8% en mayores de 80 años). La media de edad de los pacientes con FA es de 75 años, con una proporción parecida entre varones y mujeres, pero en > 75 años, el 60% son mujeres.[97, 98, 99, 100]

Los síntomas asociados con la FA son causados principalmente por latidos rápidos e irregulares e incluyen palpitaciones, mareos, ansiedad, y la capacidad para realizar ejercicio reducida, lo que resulta en una calidad de vida severamente deteriorada.[99, 100]

Sin embargo, un tercio de los pacientes no presentan síntomas y no saben que su ritmo cardíaco se encuentra anormal, impidiendo así la detección temprana y la introducción oportuna de tratamiento.[100]

Se menciona además, que en un subgrupo de pacientes la gravedad de los síntomas disminuye con el tiempo debido a una transición de la FA paroxística a FA permanente. En personas predispuestas la arritmia puede ser desencadenada por una cirugía cardiaca o torácica, infecciones, la ingesta de alcohol, nicotina o la cafeína, la hipoglucemia, desequilibrios electrolíticos y el estrés físico o emocional.[101]

Fisiopatológicamente se encuentran implicados dos mecanismos electrofisiológicos básicos que proponen la base de la iniciación y perpetuación de la FA. En primer lugar, se menciona que la actividad eléctrica ectópica rápida puede provocar y mantener la FA. En segundo lugar, la FA

sostenida puede depender de uno o varios circuitos eléctricos reentrantes resultantes de acortamiento de los períodos refractarios efectivos. Ambos mecanismos son complementarios y no excluyes entre ellos.[101, 102]

Además de la iniciación por latidos de activación eléctricas, las re-entradas requieren un sustrato susceptible tales como fibrosis. Por el contrario, la actividad de disparos y el reingreso coexisten y se influyen entre sí, proporcionando una base mecanicista de la naturaleza progresiva de la enfermedad, lo que determina principalmente un remodelado de las aurículas.[101, 102]

Se conoce que todos los componentes del síndrome metabólico favorecen dicho remodelado (la hipertensión arterial produce hipertrofia de los miocitos, miolisis, fibrosis auricular; la obesidad aumenta el volumen plasmático, incrementa la inflamación, produce apnea del sueño, etc.). Por tanto, es fácil entender que todas estas alteraciones asociadas en forma de SM incrementan más aún el riesgo de sufrir FA.[101, 102]

Por otro lado a más de los mecanismos electroanatómicos ya mencionados, las mutaciones genéticas, como varios loci asociados con FA han sido identificados a través del análisis del patrón hereditario monogenético de FA, que además es poco frecuente; o el uso de estudios de asociación genómica, respectivamente. Genes afectados o elementos reguladores y sus roles fisiopatológicos todavía no se han identificado en la mayoría de los casos.[103]

Sin embargo, se menciona que el tener un familiar de primer grado con diagnostico de FA incrementa entre 2 y 3 veces más el riesgo de padecerla; siendo 1,39 veces más si la FA se presenta antes de los 60 años de edad.[103]

Los patrones hereditarios relacionados con la FA son de carácter familiar monogénico y mendeliano; de carácter no familiar y multifactorial. Brugada et al reportó los primeros casos de FA hereditario en 3 familias españolas, donde la alteración se ubica en el cromosoma 10q22-24 a nivel del gen DLG-5

perteneciente al complejo de proteínas MAGUK (membrana asocciated guanylate kinasa) encargado de regular varias de las señales intracelulares.[103]

En lo que respecta al envejecimiento de la población asociado a FA, las comorbilidades de estos pacientes como son la diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, etc; aumenta el riesgo de FA, probablemente por pérdida y aislamiento del miocardio auricular dependiente de la edad y por los trastornos de conducción asociados a ello.[104]

La hipertensión es un factor de riesgo de la incidencia de FA y las complicaciones relacionadas con la FA, tales como los ACV y la tromboembolia sistémica.[104,]

La insuficiencia cardiaca sintomática (clase funcional II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) está presente en un 30% de los pacientes con FA, y la FA se encuentra en hasta un 30-40% de los pacientes con insuficiencia cardiaca, dependiendo de la causa subyacente y la gravedad de la insuficiencia cardiaca. La insuficiencia cardiaca puede ser tanto una consecuencia de la FA (p. ej., en la taquimiocardiopatía o descompensación en la fase inicial aguda de la FA) como una causa de la arritmia debida al aumento de la presión auricular y sobrecarga de volumen, disfunción valvular secundaria o estimulación neurohumoral crónica.[103, 104]

La cardiopatía isquémica está presente en más del 20% de la población con FA. No se conoce si la enfermedad coronaria no complicada per se (isquemia auricular) predispone a la FA ni cómo la FA interacciona con la perfusión coronaria.[104, 105]

La disfunción tiroidea manifiesta puede ser la única causa de FA y puede predisponer a complicaciones relacionadas con la FA. En registros recientes, se ha visto que el hipertiroidismo y el hipotiroidismo son causas relativamente

infrecuentes en la población con FA, aunque la disfunción tiroidea subclínica puede contribuir a ella.[104]

La obesidad se encuentra en un 25% de los pacientes con FA, y el índice de masa corporal medio es de 27,5 (equivalente a una obesidad moderada) en un registro alemán de gran tamaño (The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. Europace 2009)[105]

La diabetes mellitus que requiere tratamiento médico se encuentra en un 20% de los pacientes con FA y puede contribuir al daño auricular.[106, 107]

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se encuentra en un 10-15% de los pacientes con FA, y probablemente es más un marcador de riesgo cardiovascular total que un factor predisponente a la FA específico.[106, 107]

La apnea del sueño, especialmente cuando se asocia a hipertensión, diabetes mellitus y cardiopatía estructural, puede ser un factor fisiopatológico de FA debido a los aumentos en la presión y el tamaño auriculares inducidos por la apnea o los cambios autonómicos.[107, 108]

La enfermedad renal crónica está presente en un 10-15% de los pacientes con FA. La insuficiencia renal puede aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con la FA, aunque hay pocos datos controlados. [106, 107]

Otro factor de riesgo como el consumo de alcohol superior a 35 bebidas por semana, se asoció con el aumento de desarrollar FA en un 5%, dado que el alcohol afecta directamente al miocardio auricular y promueve la actividad adrenérgica, disminución del tono vagal y aumento del tiempo de conducción intraauricular. [108]

El tabaquismo aumenta el riesgo de FA hasta en un 1.4 veces más, como resultado de los cambios sobre el sistema de conducción auricular y la consecuente pérdida de la refractariedad celular inducidos por la nicotina.[108]

Como ya se ha mencionado, muchos factores de riesgo han sido reportados para el desarrollo de FA. Estos incluyen el aumento de edad, género masculino, y la hipertensión, así como trastornos cardíacos y no cardíacos. Estudios más recientes han implicado a la obesidad y la diabetes mellitus tipo II como factores de riesgo más importantes para la FA. [109, 110]

Por tal motivo, se conoce la relación directa entre la FA y el síndrome metabólico, este último consiste en un conjunto de factores de riesgo de aterosclerosis, muchos de los cuales también han sido implicados en la génesis de la fibrilación auricular (FA); entre ellos la obesidad, presión arterial elevada, HDL colesterol bajode alta densidad, y glucosa alta en ayunas demostraron ser factores de mayor riesgo para FA.; sin embargo, el papel preciso del síndrome metabólico en la desarrollo de la FA es desconocido.[110, 111]

Otros procesos como la inflamación y el estrés oxidativo, también han sido implicados en la patogénesis tanto de la FA, como del síndrome metabólico; y, debido a que estas dos condiciones se asocian con una morbilidad y mortalidad significativas con una carga creciente para la salud, es importante evaluar la relación entre las dos condiciones. [111, 112, 113]

Según un estudio poblacional prospectivo japonés de cuatro años y medio de duración realizado por Watanabe y cols., las personas que cumplen los criterios normalizados para el síndrome metabólico (síndrome de resistencia a la insulina) presentan un incremento de, al menos, el 60% en el riesgo de aparición de FA ajustado según la edad y el sexo.[115]

El estudio también revela que el riesgo de FA aumenta con el número de parámetros del síndrome metabólico de cada persona y que la mayoría de los parámetros del síndrome son individualmente predictivos de FA.[113, 114, 115]

Además el estudio demuestra que el riesgo de FA aumenta un 10% por año de edad, y es tres veces mayor en hombres que en mujeres (p<0,001 para ambos incrementos) por eso se ajustó el análisis multifactorial por sexo y edad.[115]

Se halló un aumento significativo de los índices de riesgo instantáneo (IRI) de FA para cualquier definición: 1,88 con NCEP-ATP III y 1,61 para AHA/NHLBI. El aumento seguía siendo significativo con la NCEP-ATP III (1,78, p=0,03) incluso tras excluir a los diabéticos y a las personas con tratamiento antihipertensivo.[115]

El autor Watanabe y cols., señalan que “el síndrome metabólico está estrechamente relacionado con accidentes cerebrovasculares, cardiopatías isquémicas, mortalidad de origen cardiovascular y global; además que la elevada incidencia de accidentes cerebrovasculares y mayor mortalidad en personas con síndrome metabólico lo que se podría explicar en parte por su asociación con la FA”.[115]

CAPITULO 3

3.1 METODOLOGÍA:

3.1.1 Matriz de las Variables:

Dependientes	Independientes
Fibrilación auricular (FA) • Con FA • Sin FA	Sindrome metabolico (SM) • Con SM • Sin SM
Moduladoras	
• Edad : 25 a 29 años; 30 a 49 años; 50 a 64años mas de 65 años • Género: Masculino y Femenino • Etnia: Mestiza, blanco, indígena, negra; otra • Peso (IMC): Normal, sobrepeso, obesidad G1, obesidad G2, obesidad G3 • Glucemia: <100mg/dl; < 100mg/dl • HbA1c: <7% ; < 7% • TG ≥ 1,70 mmol/L para uno y otro sexos. • HDL-colesterol < 1,04 mmol/L para hombres y < 1,29 mmol/L para mujeres. • Alcohol : si o no • Tabaco: si o no • Estrés : > 200, < 200 puntos • Ansiedad: si o no • Depresión: si o no • Apnea del sueño: i o no • Sedentarismo: si o no • IAM: si o no • Hipotiroidismo: si o no • Diabetes Mellitus: si o no • Hipertensión: si o no	

3.1.2 Operacionalización de variables de estudio:

Variable	Dimensión o subvariable	Indicador	Categoría	Escala
Demográficas	Edad	Años cumplidos	20 – 80	Cuantitativa
	Sexo	Género	Hombre: Mujer:	Cualitativa
	Estado civil		Soltero: Casado: Unión libre: Viudo: Divorciado:	Cualitativa
	Grupo étnico		Mestizo: Negro: Blanco:	Cualitativa
	Lugar de residencia		Urbana: Rural:	Cualitativa
Situación socioeconómica	Servicios básicos	Disponibilidad	Si: No: Agua Energía eléctrica Agua potable Teléfono Internet	Cualitativa

Factores Psicosociales	Alfabetismo	Sabe leer	Si: No:	Cualitativa
	Nivel educativo	Años aprobados	Primaria: Secundaria: Superior:	
	Ocupación	Independiente Dependiente Número de empleos Horas que labora		Cualitativa
	Ansiedad, Depresión	Escala de ansiedad y depresión de Goldberg	Si: No:	Cualitativa
	Estrés	Escala de Reajuste Social Holmes	Alto Medio Bajo	Cualitativa
Antecedentes Patológicos Personales	Obesidad Diabetes Mellitus Hipertensión Arterial Fibrilación auricular	Fecha de diagnostico		Cualitativa
	Apnea del sueño	Escala de somnolencia de Epworth. Cuestionario de sueño		Cualitativa
Hábitos	Sedentarismo	Actividad física en horas		Cualitativa

	Ingesta de : Carbohidratos Grasas Alcohol Tabaco	Frecuencia		Cualitativa
Control clínico	Peso	Kg		Cuantitativa
	Talla	cm		Cuantitativa
	IMC	Sistema universal	> 24	Cuantitativa
	TA	mmHg	TA:	Cuantitativa
Control de laboratorio	Glucemia basal	mg/dl	Valores:	Cuantitativa
	HbA1c	Porcentaje	Valores:	Cuantitativa
	Perfil lipídico	mg/dl	Valores:	Cuantitativa

3.2 UNIVERSO Y MUESTRA

Se incluyeron en el estudio pacientes con y sin síndrome metabólico mayores de 20 años que se encontraban adscritos al servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Enrique Garcés”, durante los meses de enero a septiembre del 2012, que acudieron al control en el servicio de Medicina Interna, donde se analizó la presencia de factores para la progresión del síndrome metabólico y el riesgo de desarrollar fibrilación auricular, mediante la observación del índice de masa corporal elevada por encima de 24 Kg/m2, valores de lípidos, así como de glucemias; factores psicosociales y socioeconómicas, determinado mediante una muestra; la misma que fue seleccionada mediante muestreo aleatorio simple N= $Z^2 * p*q/d^2$ que incluyó 103 pacientes con y sin síndrome metabólico, con un IC 95%; fueron excluidos los pacientes que no cumplían los criterios de inclusión.

3.3 FUENTES DE INFORMACIÓN

Entrevista a los pacientes seleccionados, revisión de historias clínicas.

Recolección de Información:

- La información para la selección de los pacientes se recolectó mediante una encuesta con las variables descritas, y de los registros de las historias clínicas de aquellos que acudan a la consulta externa de de Medicina Interna del HEG.
- Se incluyeron pacientes que cursaban con/sin Síndrome Metabólico, y con/sin FA.
- Se evaluó la presencia de depresión, ansiedad y estrés; mediante la Escala de ansiedad y depresión de Goldberg, y; la Escala de Reajuste Social respectivamente.
- A los pacientes seleccionados se les observó el índice de masa corporal por encima de 24 Kg/m^2; medición de tensión arterial; se analizó un seguimiento electrocardiográfico, análisis de las mediciones de glucemias y perfil de lípidos.

- Se analizó los antecedentes patológicos personales de obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, fibrilación auricular; así como también la frecuencia de consumo de alimentos ricos en grasas o carbohidratos, sedentarismo, tabaquismo y alcohol.

- Se evaluó la presencia de apnea de sueño como manifestación del síndrome metabólico y la asociación con fibrilación auricular mediante la escala de somnolencia de Epworth, y encuesta sobre trastornos del sueño.

3.3.1 ANÁLISIS DE DATOS:

- Los respectivos análisis de esta investigación fueron llevados a cabo mediante el programa estadístico IBM SPS 19.0 con licencia de la PUCE. Se analizaron los valores de glucosa en ayunas, triglicéridos, HDL colesterol, LDL colesterol, colesterol total, HbA1c, de los pacientes que acudieron a la consulta externa de medicina interna HEG que cumplían criterios de síndrome metabólico propuesto por el ATP III; por lo que se tomó en cuenta valores antropométricos los cuales fueron clasificados de acuerdo al índice de masa corporal propuesto por la OMS; los rangos de edad fueron operacionalizados según el ciclo vital.
- Para el análisis de datos de las características de la población en este estudio se utilizó la estadística descriptiva.
- Para la realización de la comparación de las variables estudiadas se empleó las medidas de asociación y significación acordes al tipo de estudio y tamaño muestral.
- Se utilizó intervalos de confianza del 95%.
- Se consideró como significativos a los datos con $p<0,05$.

3.4 TIPO DE ESTUDIO:

Cross sectional study

3.5 ASPECTOS BIOÉTICOS:

Este estudio se realizó con apego a las normas éticas vigentes en materia de investigación científica; a las personas que aceptaron y previa firma de una carta de consentimiento informado se les realizó un cuestionario que aborde las variables descritas, por lo tanto presentó un mínimo a ningún riesgo para los participantes. Todos los datos obtenidos de las Historias Clínicas fueron sometidos al principio de confidencialidad siendo solamente utilizados con fines puramente académicos y bajo ningún motivo serán sujetos de divulgación fuera del aspecto científico.

3.6 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

3.6.1 RECURSOS NECESARIOS

- Recolección de datos por parte del investigador e Internos rotativos del HEG del servicio de Medicina Interna
- Material de escritura
- Los datos obtenidos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS para procesamiento de datos.

CAPITULO 4

4.1 RESULTADOS

En el periodo de estudio comprendido entre mayo – agosto del 2012 se seleccionaron al azar a 103 pacientes que acudieron a la consulta externa de Medicina Interna del Hospital General Dr. Enrique Garcés de Quito. De los cuales, analizando las ***características socio-demográficas*** de los encuestados; obtuvimos que el promedio de edad fue del 62%, con una mediana 62 años, moda 72 años, Desviación Std. 9.6; la edad mínima fue 37 años, edad máxima 82; tal y como podemos observar en el siguiente cuadro.

4.1.1 Características socio-demográficas:

CUADRO Nº 1

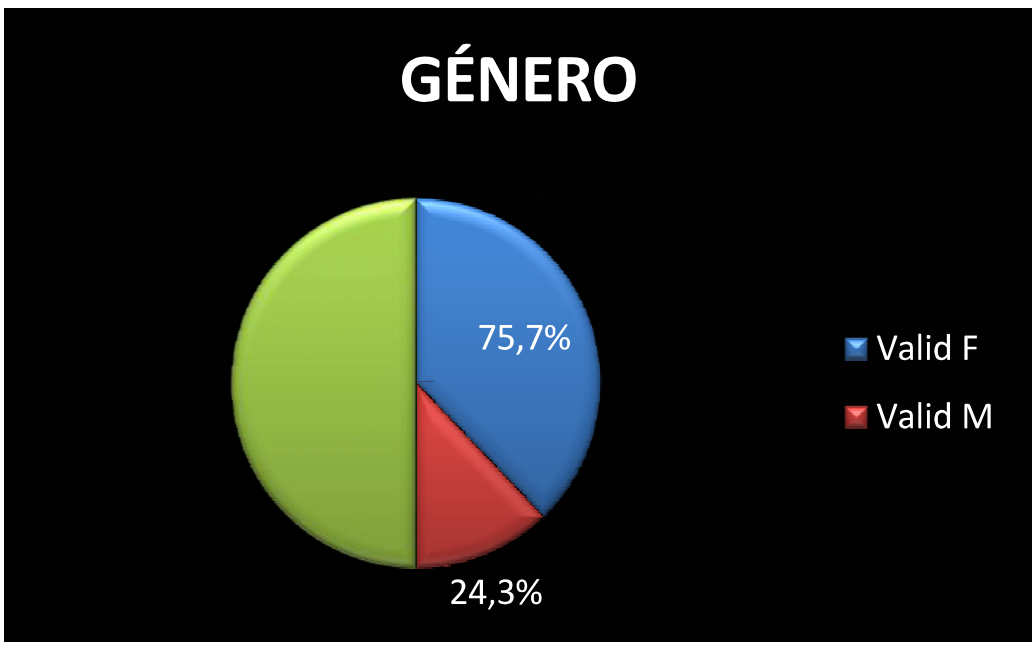
DISTRIBUCIÓN DE 103 PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS, SEGÚN GRUPO DE EDAD. MAYO – AGOSTO DE 2012.

EDAD		
N		103
Promedio		62,2
Mediana		62
Moda		72
Desviacion St		9,6
Mínimo		37
Máximo		82
Percentiles	**25**	55
	50	62
	75	70

***Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez**

CUADRO Nº 2

DISTRIBUCIÓN DE 103 PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS, SEGÚN GÉNERO. MAYO – AGOSTO DE 2012.

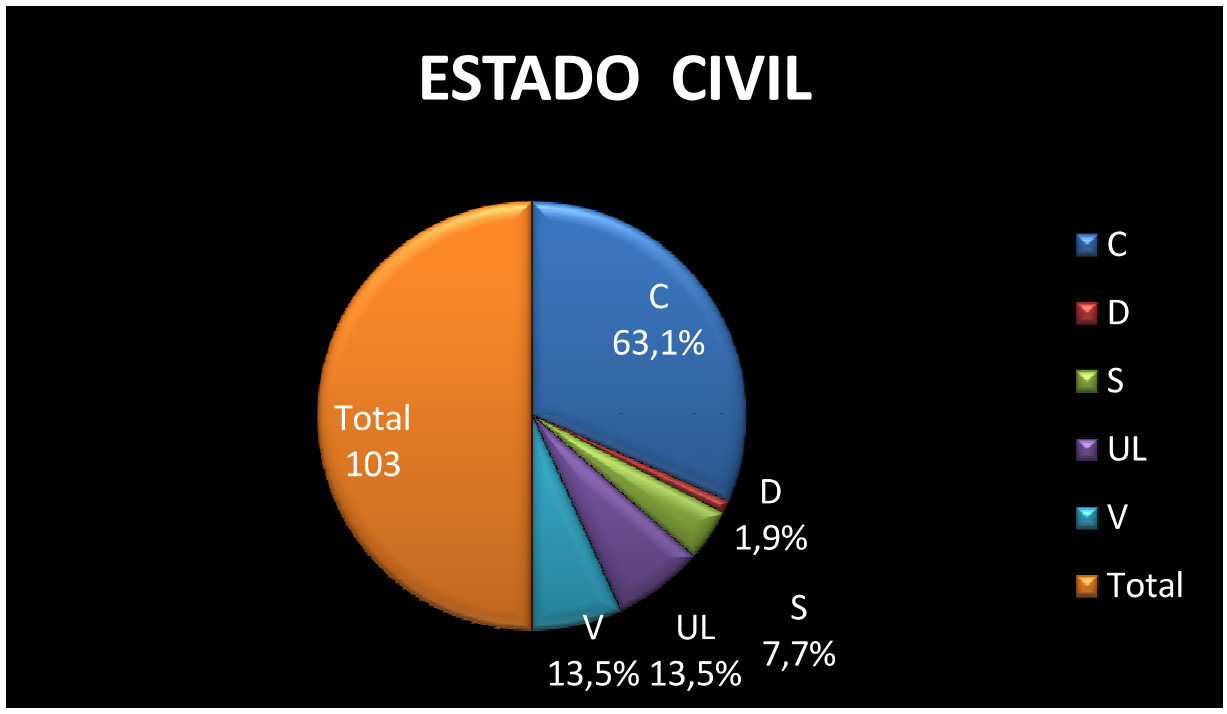


***Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez**

Como se aprecia en esta tabla, de los pacientes que acudieron a la consulta externa de MI - HEG el 75.7% correspondieron al género femenino y el 24.3% al masculino.

CUADRO Nº 3

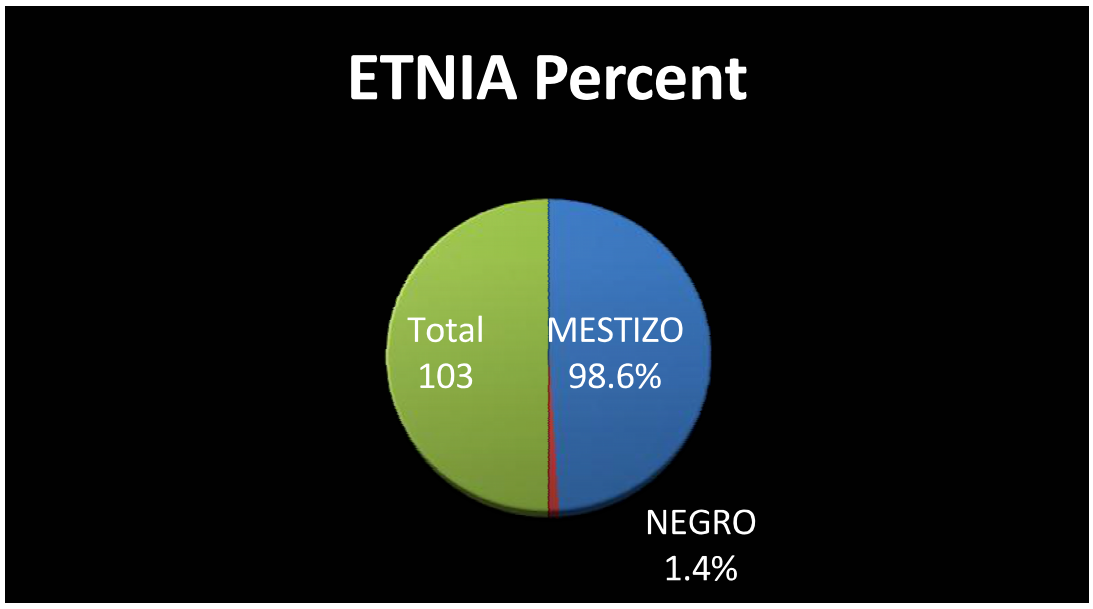
DISTRIBUCIÓN DE 103 PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS, SEGÚN ESTADO CIVIL. MAYO – AGOSTO DE 2012.



***Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez**

CUADRO Nº 4

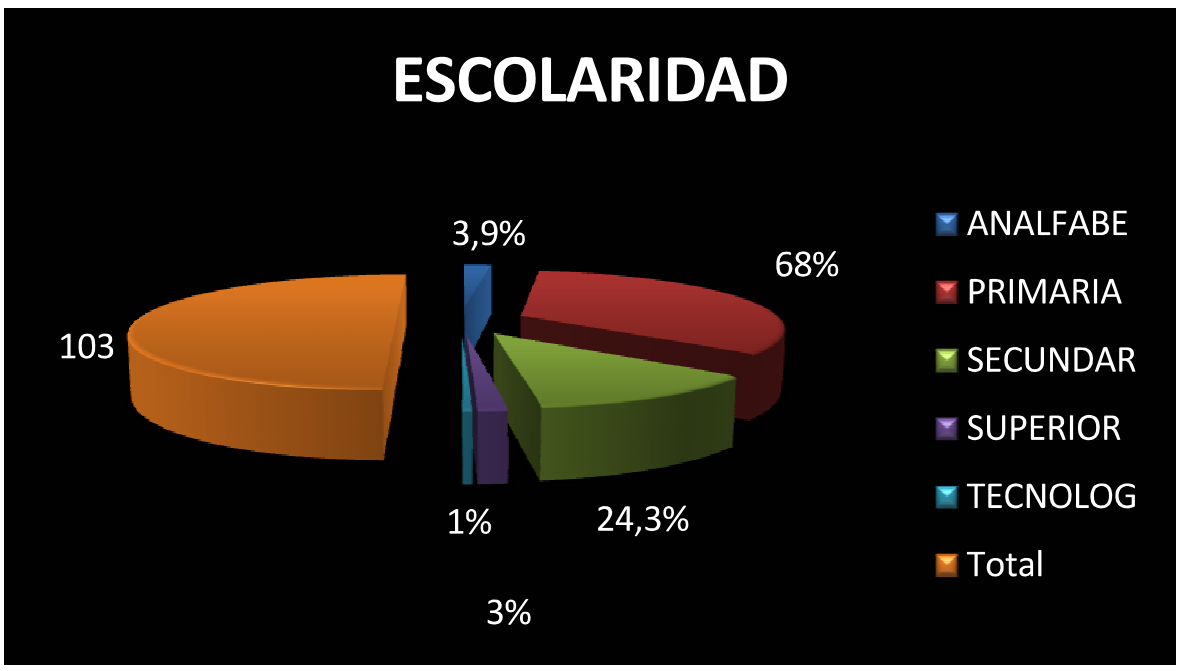
DISTRIBUCIÓN DE 103 PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS, SEGÚN ETNIA. MAYO – AGOSTO DE 2012.



***Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez**

CUADRO Nº 5

DISTRIBUCIÓN DE 103 PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS, SEGÚN ESCOLARIDAD. MAYO – AGOSTO DE 2012.



***Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez**

Analizando el estado civil, la etnia y la escolaridad (cuadro Nº 3, 4 y 5); se encontró que la mayoría de los encuestados eran casados con un 63,1%; seguidos de UL y viudos con el 13,5%. La etnia predominante es la mestiza con un promedio del 98,6% a diferencia de la etnia negra con el 1,94%. En cuanto a la escolaridad, el 68% de los participantes tenían primaria completa, 24% secundaria y tan solo el 3% educación superior.

CUADRO Nº 6

DISTRIBUCIÓN DE 103 PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS, SEGÚN OCUPACIÖN.

MAYO – AGOSTO DE 2012.

OCUPACION		
	Frecuencia	Porcentaje %
ALBAÑIL	4	3,9
CHOFER	5	4,9
COMERCIA	13	12,6
COSTURER	2	1,9
ELECTRIC	1	1,0
ELECTRON	1	1,0
JUBILADO	1	1,0
PANADERO	1	1,0
PROFESOR	1	1,0
QQDD	69	67,0
VENDEDOR	4	3,9
ZAPATERO	1	1,0
Total	103	100

***Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez**

En lo referente a la ocupación el 67% de los participantes realizan QQDD, 12.6% son comerciantes, albañiles y vendedores ambulantes el 3.9%; entre otras actividades (tabla Nº 6).

CUADRO Nº 7

DISTRIBUCIÓN DE 103 PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS, SEGÚN LUGAR RESIDENCIA.

MAYO – AGOSTO DE 2012.

RESIDENCIA		
	Frecuencia	Porcentaje
URBANA	85	82,5
URBANO-M	18	17,5
Total	103	100

***Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez**

En cuanto a la residencia de los 103 pacientes participantes, el 82.5% viven en zona urbana, y el 17.5% lo hacen en zona urbano-marginal.

4.1.2 Características psicosociales y hábitos:

En lo referente a las valoraciones realizadas con las ***características psicosociales y hábitos*** de los pacientes (cuadro Nº 8, 9 y 10), hasta un 31.07% y el 12.62% son consumidores de alcohol y tabaco respectivamente. El 60% de los participantes cayeron en los rangos de estrés considerados como medio-alto, en tanto que 75.7% resultaron con ansiedad y 65.5% con depresión.

CUADRO Nº 8
DISTRIBUCIÓN DE 103 PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS, SEGÚN CONSUMO DE ALCOHOL Y TABACO. MAYO – AGOSTO DE 2012.

	ALCOHOL			TABACO	
	Frecuencia	**Porcentaje**		**Frecuencia**	**Porcentaje**
NO	71	68,93	**NO**	90	87,38
SI	32	31,07	**SI**	13	12,62
Total	103	100	**Total**	103	100

***Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez**

CUADRO Nº 9
DISTRIBUCIÓN DE 103 PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS, SEGÚN CRITERIOS PSICOSOCIALES. MAYO – AGOSTO DE 2012.

	ESTRÉS			DEPRESION	
	Frecuencia	**Porcentaje**		**Frecuencia**	**Porcentaje**
NO	19	18,45	NO	36	34,95
SI	84	81,55	SI	67	65,05
Total	103	100	Total	103	100

***Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez**

CUADRO Nº 10

DISTRIBUCIÓN DE 103 PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS, SEGÚN CRITERIOS PSICOSOCIALES. MAYO – AGOSTO DE 2012.

ANSIEDAD			RONCADOR		
	Frecuencia	Porcentaje		Frecuencia	Porcentaje
NO	25	24,27	NO	72	69,90
SI	78	75,73	SI	31	30,10
Total	103	100	Total	103	100

*Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez

4.1.3 Características antropométricas y signos vitales:

Al analizar las medidas antropométricas y signos vitales de los participantes, se pudo constatar que el promedio de IMC fue de 31, con una mediana de 30 y moda de 33. El perímetro abdominal obtuvo un promedio de 105.8 con media de 104 y moda de 98; en cuanto a la TAS y TAD se encontró rangos entre 100 – 200; y, 60 – 110 como valores mínimos y máximos respectivamente (cuadro Nº 10).

CUADRO Nº 10

DISTRIBUCIÓN DE 103 PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS, SEGÚN MEDIDAS ANTROPOMETRICAS Y SIGNOS VITALES. MAYO – AGOSTO DE 2012.

		IMC	P.A	TAS	TAD
Participantes		103	103	103	103
Promedio		31,01	105,87	134,04	80,29
Mediana		30	104	130	80
Moda		33	98	130	80
Desviación St.		4,59	9,58	16,75	11,04
Mínimo		21	88	100	60
Máximo		52	158	200	110
Percentiles	25	27,9	100	125	70
	50	30	104	130	80
	75	33,4	112	140	90

*Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez

4.1.4 Características de las comorbilidades:

Al evaluar las comorbilidades de los pacientes se encontró que el 100% eran portadores de DM2, seguido de HTA con el 92.3%, y dislipidemia con el 60,1% de los casos, entre otros. (Cuadro Nº 11)

CUADRO Nº 11
DISTRIBUCIÓN DE 103 PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS, SEGÚN COMORBILIDADES. MAYO – AGOSTO DE 2012.

PATOLOGIA	HTA	DM2	IAM	DISLIPID	ECV	HIPOTIROID	EPOCC
% SI	92.3	100	16.5	60.19	7.77	20.39	0.97
% NO	7.76	0	83.5	39.8	92.2	79.6	99.03

***Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez**

4.1.5 Características de los estudios de laboratorio:

En el siguiente cuadro podemos observar el comportamiento de los estudios de laboratorio, siendo predominante la hiperglucemia y dislipidemia. El promedio de la HbA1c fue de 8.07, con mediana de 7.8, moda de 7.8, y desviación St de 1.66 (Cuadro Nº12).

CUADRO Nº 12

DISTRIBUCIÓN DE 103 PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS, SEGÚN VALORES DE LABORATORIO. MAYO – AGOSTO DE 2012.

		TSH	FT4	GLUCOSA	CT	TG	LDL	HDL	HBA1C
Pacientes	**103**								
Promedio		3,50	0,92	174,15	216,47	187,44	124,03	39,26	8,07
Mediana		3	0,9	155	215	156	112	39	7,8
Moda		3,1	0,9	132	217	96	98	40	7,8
Desviación St.		2,31	0,29	66,54	51,24	125,98	38,93	10,45	1,66
Mínimo		0,62	0,24	76	60	51	59,7	16	4,5
Máximo		11	1,9	378	349	883	224	87	14,9
Percentiles	**25**	1,9	0,77	130	189	123	98	33	7,2
	50	3	0,9	155	215	156	112	39	7,8
	75	4,7	1,01	206	260	194	143	43	8,6

***Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez**

4.2 Características de los pacientes con SM:

En lo referente a las **características sociodemográficas** en los pacientes con SM, no se encontró valores significativos en cuanto a género p 0.4, etnia p 0.3, ocupación p 0.1, escolaridad p 0.2, lugar de residencia p 0.09, ni servicios básicos 0.9; excepto en la edad donde obtuvimos datos significativos con p 0.006 y estado civil siendo prevalente en los casados con p 0.032.

En cuanto a las **características psicosociales y hábitos** de los pacientes encuestado en relación con SM, se encontró hasta un 65% en pacientes con ansiedad - SM; 75% en depresión - SM; 81.6% en estrés – SM; la somnolencia obtuvo p 0.001, sueño p 0.013; para el consumo de alcohol y tabaco los datos registrados estuvieron entre 31.1 y 12.6% con una p significativa de 0.026 para el tabaco y p 0.03 para el no consumo de alcohol.

Analizando las **características de las medidas antropométricas y signos vitales** el valor máximo de IMC fue 52, valor mínimo de 21, con promedio de 31 y moda de 30. El promedio del P.A fue de 105, con mediana de 104 y moda de 98. La TAS/TAD mínimas fueron de 100/60 y máxima de 200/110. En lo referente a la **información nutricional**, la dieta alta en grasa y carbohidratos reportaron valores significativos con p <0,035.

Al analizar los **exámenes de laboratorio** de los pacientes con SM, se encontró los siguientes datos:

CUADRO Nº 13

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON SINDROME METABOLICO, Y ESTUDIOS DE LABORATORIO. MAYO – AGOSTO DE 2012.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Std. Deviación
HBA1C	103	4,5	14,9	8,07	1,66
HDL	103	16	87	39,26	10,45
LDL	103	59,7	224	124,03	38,93
TG	103	51	883	187,44	125,98
CT	103	60	349	216,47	51,24
GLUCOSA	103	76	378	174,15	66,54
FT4	103	0,24	1,9	0,92	0,29
TSH	103	0,62	11	3,51	2,31

***Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez**

4.3 Características de los pacientes con FA:

De los encuestados el 24.3% de los pacientes presentaron FA con p 0,061. En lo que concierne a las características socio-demográficas los datos obtenidos fueron similares a los encontrados para el SM, excepto para el estado civil viudo donde se obtuvo una p 0,005. De igual manera no se observaron datos significativos en las medidas antropométricas y signos vitales. Para los características psicosociales y hábitos se objetivó significancia en cuanto a la depresión con p 0,032 y el consumo de alcohol con p 0.04 como datos relevantes. Dentro de las comorbilidades más frecuentes se encontró que la ausencia de IAM es un signo protector para evitar el desarrollo de FA con p 0,035. Con respecto a la información nutricional no se encontraron datos significativos a diferencia que en el SM.

4.4 Resultados significativos para los pacientes con SM y FA:

Al analizar los 103 participantes en este estudio en cuanto a la presencia o no de SM y FA, se encontró que el 21 (20,3%) son pacientes con síndrome metabólico y fibrilación auricular; 50 (48,5%) pacientes con síndrome metabólico sin fibrilación auricular; y 32 (31%) pacientes con otras patologías como diabetes mellitus tipo 2, hipotiroidismo; síndromes coronarios; con IC de 2.6 y 31.2; a quienes se les realizó los exámenes y test correspondientes para el estudio.

En el siguiente cuadro podemos observar aquellos pacientes que acudieron a la consulta externa de MI – HEG presentando SM con FA, SM sin FA, entre otras patologías.

CUADRO Nº 14

DISTRIBUCIÓN DE 103 PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS, SEGÚN GRUPOS DE ESTUDIO. MAYO – AGOSTO DE 2012.

Quito – Ecuador. 2012.

GRUPOS DE ESTUDIO	FRECUENCIA
Síndrome metabólico con FA	21
Síndrome metabólico sin FA	50
Otros	32
TOTAL	**103**

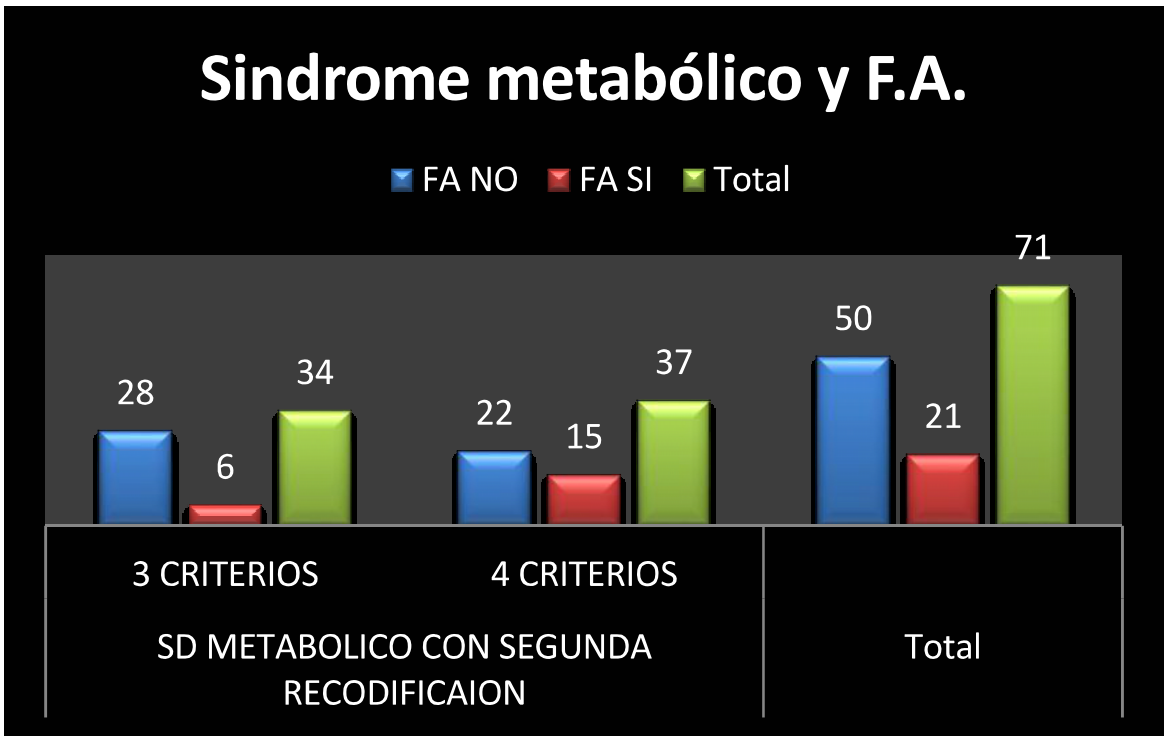
***Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez**

Como se ve en el grafico aquellos pacientes que tuvieron 4 criterios para SM según ATP III, presentaron mayor riesgo de presentar FA con p <0,035.

CUADRO Nº 15

DISTRIBUCIÓN DE 103 PACIENTES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS, SEGÚN GRUPOS DE ESTUDIO.

MAYO – AGOSTO DE 2012.

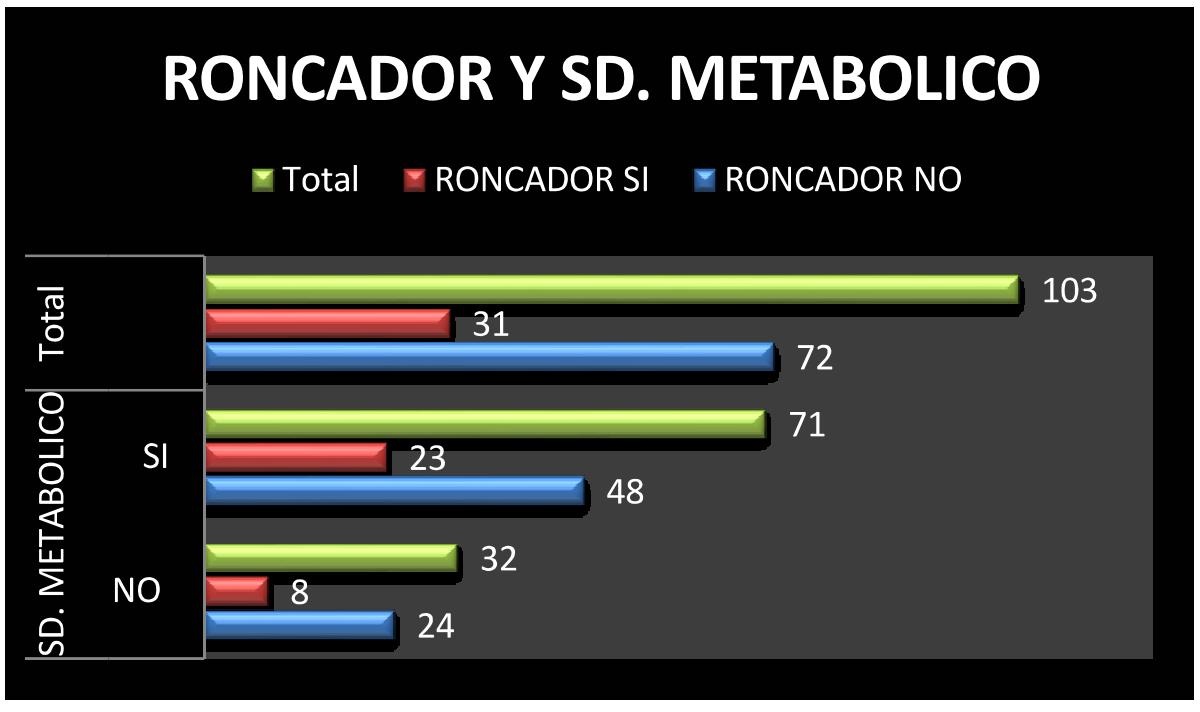


***Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez**

En lo referente a SM y apnea del sueño, no se encontró resultados significativos para ninguno de los grupos participantes. De igual manera, no se obtuvieron valores significativos en cuanto a la relación entre SM y apnea del sueño como riesgo para desarrollar FA. (Cuadro Nº 16, 17)

CUADRO Nº 16

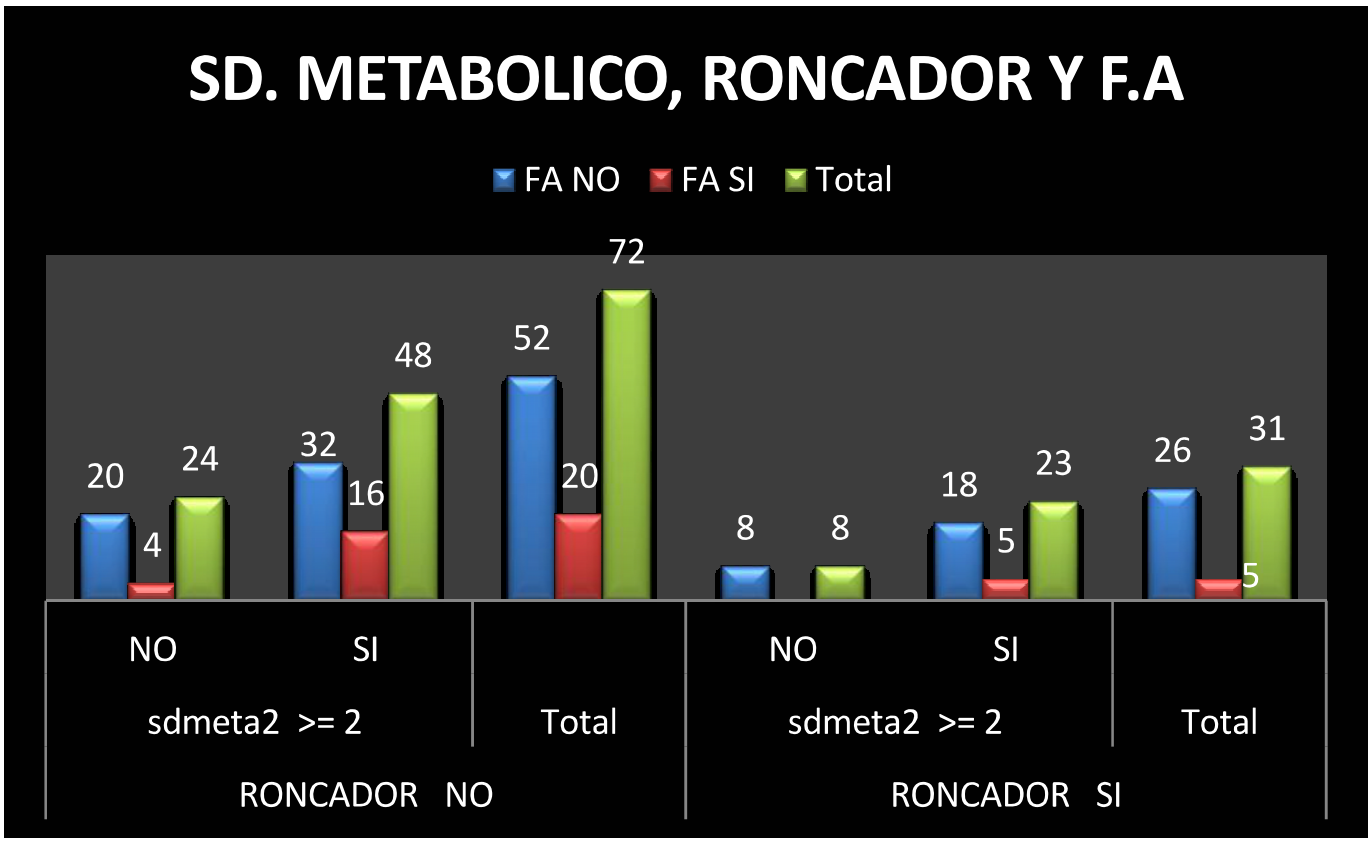
DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON SINDROME METABOLICO, CON Y SIN RONCADOR. MAYO – AGOSTO DE 2012.



***Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez**

CUADRO Nº 17

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON SINDROME METABOLICO, CON Y SIN RONCADOR Y EL RIESGO DE FA. MAYO – AGOSTO DE 2012.

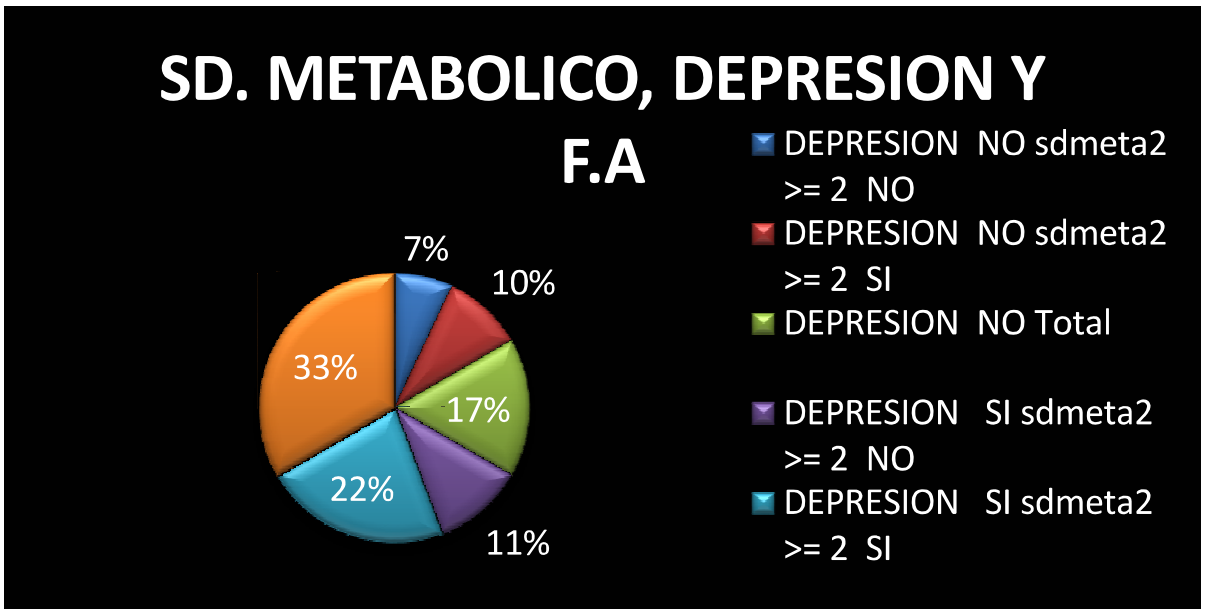


***Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez**

En lo que respecta a la presencia de SM y depresión, se observo que el riesgo para desarrollar FA era alto con una *p* 0,004. (Cuadro Nº18). En cuanto a la edad por ciclo vital, la depresión fue significativa en el grupo de anciano con una *p* <0,018 (Cuadro Nº 19). Dato similar se obtuvo para la ansiedad con *p* < 0,002 y para el estrés con *p* <0,05 (Cuadro Nº 20 y 21).

CUADRO Nº 18

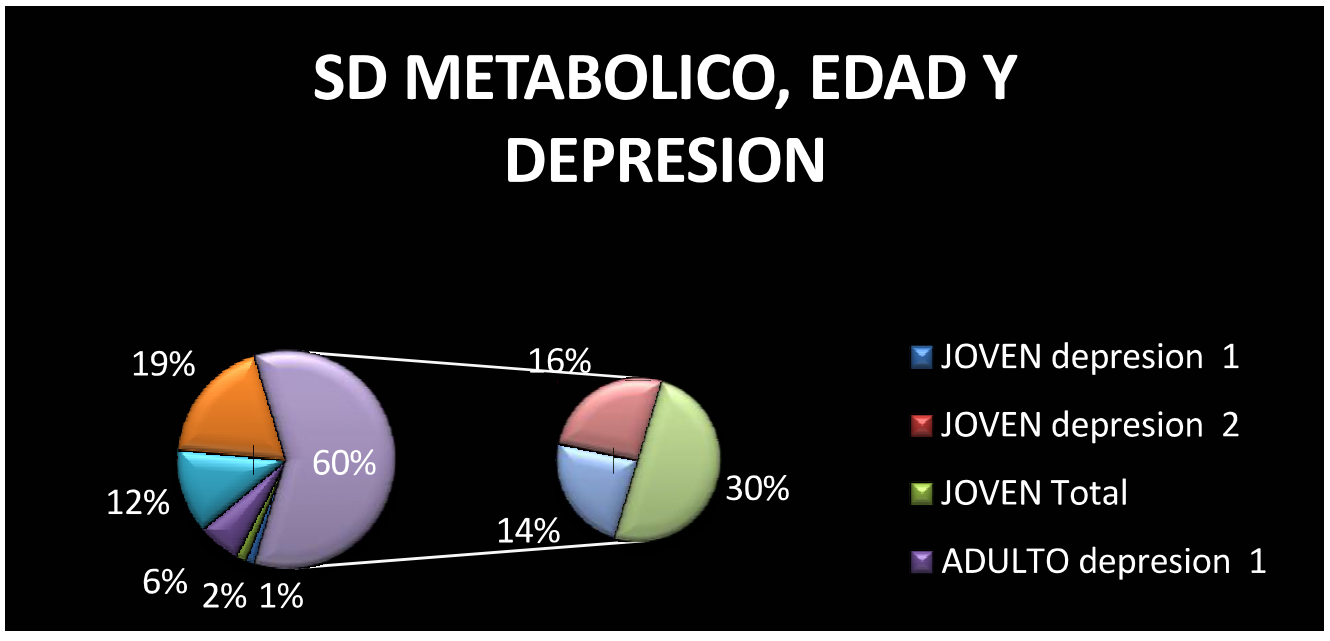
DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON SINDROME METABOLICO, CON Y SIN DEPRESION Y EL RIESGO DE FA. MAYO – AGOSTO DE 2012.



***Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez**

CUADRO Nº 19

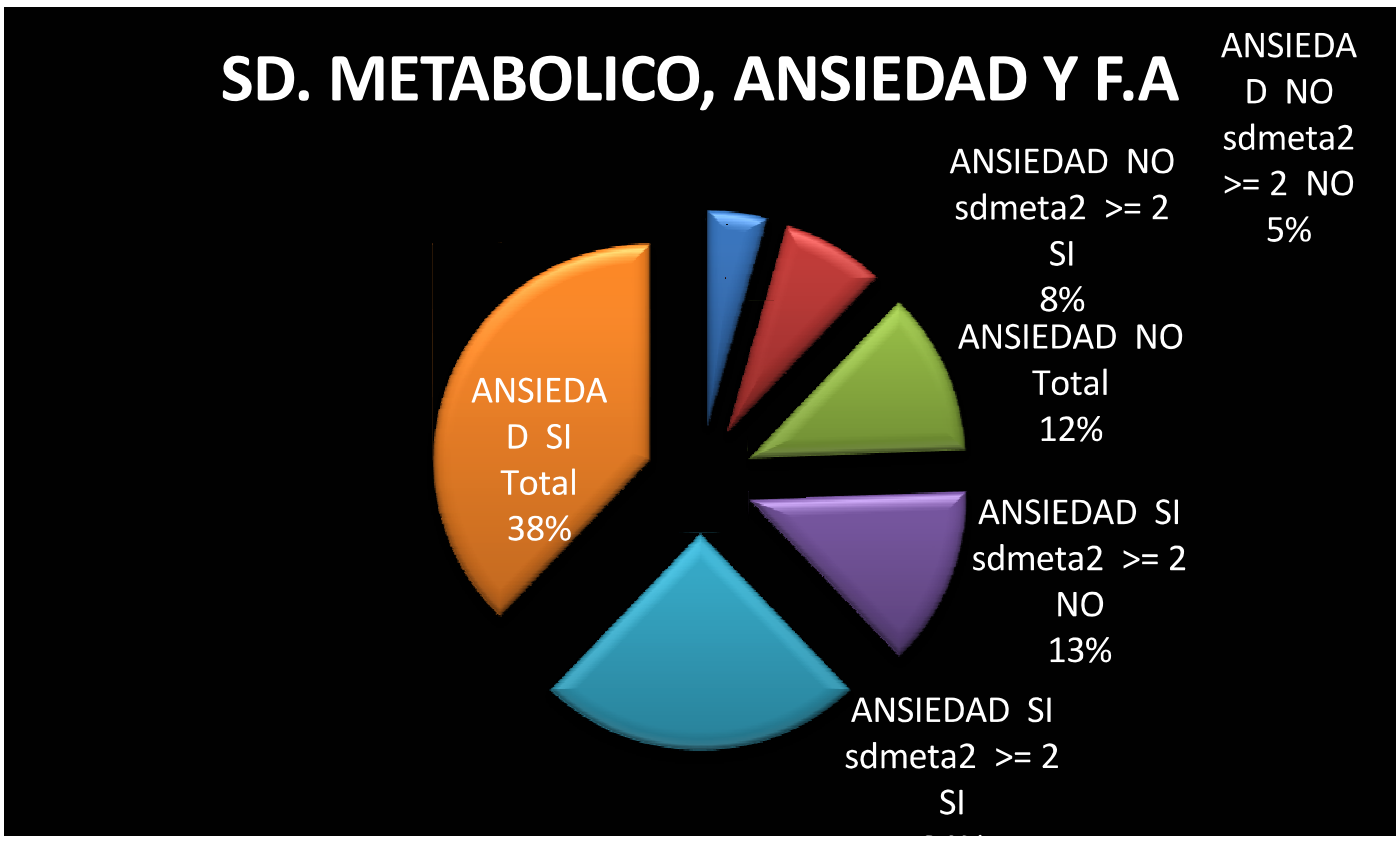
DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON SINDROME METABOLICO, CON Y SIN DEPRESION SEGÚN LA EDAD. MAYO – AGOSTO DE 2012.



***Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez**

CUADRO Nº 20

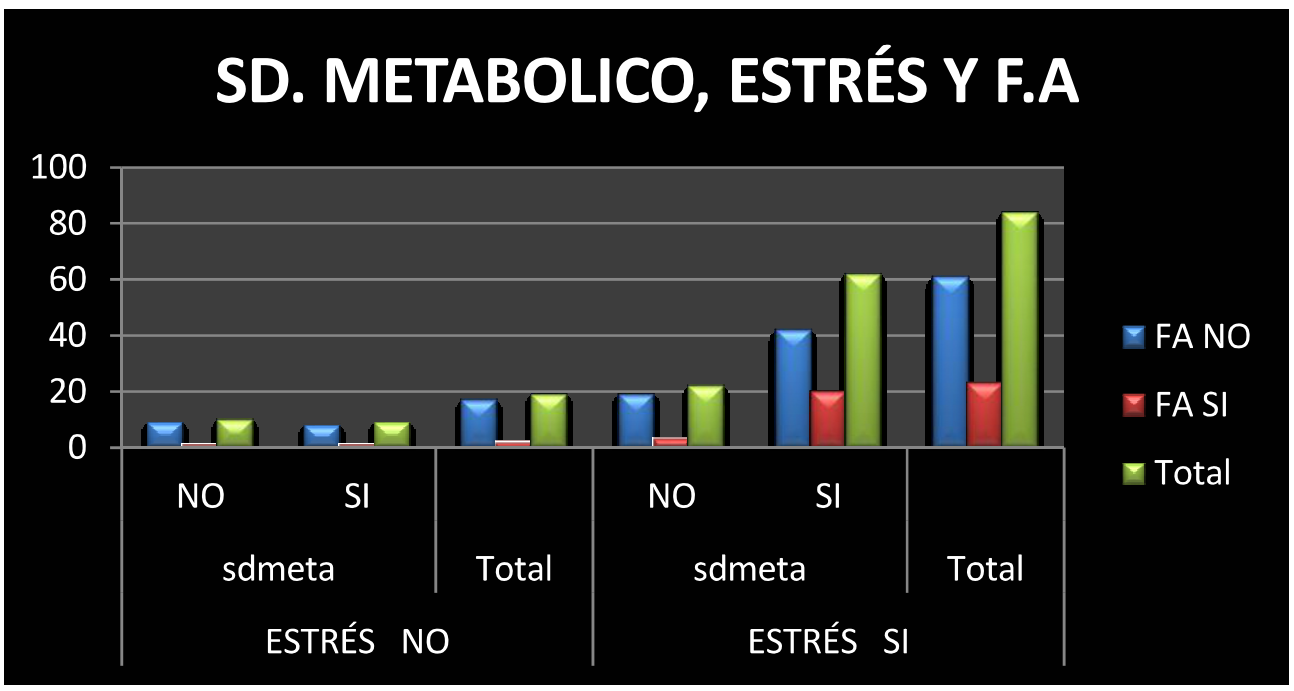
DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON SINDROME METABOLICO, CON Y SIN ANSIEDAD Y EL RIESGO DE FA. MAYO – AGOSTO DE 2012.



*Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez

CUADRO Nº 21

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON SINDROME METABOLICO, CON Y SIN ESTRÉS Y EL RIESGO DE FA. MAYO – AGOSTO DE 2012.



*Fuente: Formulario de recolección de datos Dra. Tatiana Ramírez

Se procedió finalmente a realizar un análisis de regresión logística binaria, con el fin de identificar las variables que pudieran explicar la presencia de fibrilación auricular.

Las variables significativas son: la edad de los pacientes, con un OR= 4.881 e intervalos de confianza del 95% de 1.196 a 19.914; la ausencia de infarto agudo de miocardio con un OR= 0.009, e intervalos de confianza con el 95%= 0.001 a 0.075; la ausencia de depresión con un OR= 0.62 e intervalos de confianza con el 95% = 0,404 a 0.953. Dos variables adicionales con un valor de p = 0,051 fueron la ausencia de ansiedad y con una p= 0.072 el índice de masa corporal.

Al no ser la constante estadísticamente significativa, no se pudo obtener una ecuación de predicción.

4.2 DISCUSIÓN.

El SM es considerado en la última década como una pandemia, dado que sus dos complicaciones principales, cardiopatía isquémica y DM tipo 2 son las principales causas de muerte desde el año 2000.

En el análisis de los resultados del presente estudio fue posible demostrar que existe asociación entre la presencia de síndrome metabólico y la fibrilación auricular. Esta conclusión se sustenta en que las comparaciones resultantes de las distintas formas de evaluar ambas condiciones (SM, FA) presentan asociación significativa para detectar $p<0,032$ con un Fisher's Exact Test de 0,041; según el análisis post hoc de los datos encontrados; hallazgo similar a los encontrados en el estudio previo de Watanabe y cols., donde la coexistencia de estas dos patologías obtuvo una $p <0,001$.

Si bien en el estudio realizado por Watanabe y cols., reportó que el género más prevalente entre la asociación de SM y FA era es sexo masculino y la edad

oscila entre los 60 años de edad; en este estudio el género que se encontró como prevalente fue el sexo femenino con un 75,7% de los pacientes que acudieron a la consulta externa de MI-HEG; y la edad promedio de presentación estuvo entre los 62 años.

Al realizar el análisis de regresión logística binaria se encontró que variables como edad, ausencia de IAM, ausencia de ansiedad, ausencia de depresión y el IMC fueron significativos para la presencia de FA.

Hablando específicamente del análisis para factores de riesgo, dentro de este estudio los principales factores relacionados detectados para la presencia de SM y el riesgo de desarrollar FA; fueron la obesidad, antecedente de DM2, antecedente de hipertensión arterial y antecedente de IAM, edad, ingesta de alcohol y depresión.

Todos los mencionados anteriormente nos orientan a realizar el análisis acerca del estilo de vida de nuestra población, ya que está demostrado que los cambios intensivos en el estilo de vida, entre los que se incluye al ejercicio y las modificaciones dietéticas, son la piedra angular en el tratamiento de la obesidad y trastornos metabólicos, por lo que valdría la pena intentar establecer estas.

Además existen datos bien documentados, que reportan que las personas aparentemente sanas no cuentan con una adecuada información nutricional, teniendo que hasta un 50% de las mismas tiene dietas hipercalóricas asociándose esta hasta con un 60% de sedentarismo, según Reussi R. Evidencias en Medicina Interna II, Edimed. Argentina, Septiembre 2008.

Estas condiciones que conllevarán a corto o mediano plazo al deterioro de la glucemia postprandial con la subsecuente alteración en el metabolismo de los carbohidratos y diferentes complicaciones metabólicas (por ejemplo DM) y cardiovasculares (cardiopatía isquémica, hipertensión, etc.), las cuales son muy similares a lo encontrado en este estudio, donde se puede observar además un

alto índice de obesidad, el cual sumado a los malos hábitos terminarán en el desarrollo de SM.

No obstante, estos factores de riesgos aún se encuentran dentro de los modificables y con mayor impacto sobre el desarrollo y progresión del SM, por lo que habrá que establecer estrategias que favorezcan la modificación de los mismos y consecuentemente disminuir los factores de riesgo cardiovasculares.

En lo que respecta a los factores psicosociales asociados al desarrollo de SM, nuestro estudio también encontró que el estrés tuvo una significación estadística con una prevalencia de p <0,05, en lo referente a la depresión y ansiedad especialmente en el grupo de ancianos estas obtuvieron prevalencias entre 75.7% para ansiedad y 65.5% para depresión con p< 0,018 y 0,002 respectivamente; mas alto a lo reportado en Strine TW and cols (rangos entre 6.8%-21.3% para depresión y 5.4%-17.2% para ansiedad).

Esta situación toma importancia si consideramos que es bastante frecuente su presencia dentro de nuestra población en general, así como puede ser considerada como parte de las múltiples formas de presentación del estrés.

CAPITULO 5

5.1 CONCLUSIONES

- Se concluye en este estudio que la prevalencia encontrada de FA en pacientes con SM fue del 20,3%; la cual se encuentra similar a lo reportado en la literatura mundial; y cabe mencionar que es la primera vez que se lleva a cabo este tipo de estudio en nuestra población.

- Dentro de los principales factores de riesgo que mostraron significación para el desarrollo de FA en pacientes con SM fueron la obesidad, edad, depresión, ansiedad, presencia de hipertensión, DM2, consumo de alcohol y antecedente de IAM.

5.2 RECOMENDACIONES

- Realizar estudios epidemiológicos que puedan determinar si existe relación entre SM y el riesgo de desarrollar FA
- Realizar una detección precoz del SM, mediante el monitoreo frecuente de glucemias, colesterol LDL, triglicéridos, HTA e IMC
- Educar al paciente sobre la prevención de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Zárate A., Crestto M, Maiz, G. A, Ravest, M. Pino, G. Valdivia, M. Moreno, L. Villarroel.: Influencia de la obesidad en los costos en salud y en el ausentismo laboral de causa médica en una cohorte de trabajadores. Rev Méd Chile 2009; 137: 337-344

2. Aschner P, Chávez M, Izquierdo J, Sole J, Tarazona A, Pinzón JB, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a rural and urban population in Colombia. Diab Res Clin Pract 2002; 57(Suppl 1): 532.
3. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. World Health Organization (WHO) 2004.
4. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Díaz R, Luna M.: Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America. The INTERHEART Latin American Study. Circulation, 2007; 115:1067-1074.
5. Pard YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome, prevalence and associated risk factor findings in the US population from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2003; 163:427-436.
6. Williams R et al.: Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes, Diabetologia 2002; 45:13–17
7. Organización Panamericana de la Salud; “Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2”. Washington, D.C.: OPS, 2008.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment oh High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment oh High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
9. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A et al. Metabolic Syndrome. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. Circulation 2005; 111: 1448-54.
10. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A et al. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulinsensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. Circulation. 2000; 101: 975-80.
11. Ahmad Khan H.: Clinical significance of HbA1c as a marker of circulating lipids in male and female type 2 diabetic patients. Acta Diabetol 2007; 44: 193– 200.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2004; 27: S11.
13. Fleming BB, Greenfield S, Engelgau MM, Pogachc LM, Clauser SB, Parrot MA. The Diabetes Quality Improvement Project: moving science into health policy to gain an edge on diabetes epidemic. Diabetes Care 2001; 24: 1815-20.
14. Bonneau G.A, Fridrich A., Pedrozo W.R., Castillo Rascón M.S., Albrekt A.L. Insulinorresistencia y su relación con medidas antropométricas y presión arterial

en un grupo de empleados hospitalarios, aparentemente sanos. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo 2011. Vol. 48. Número 1.

15. Reussi R. Evidencias en Medicina Interna II, Edimed. Argentina, Septiembre 2008 pag: 247-261.
16. Sharrett, A.R. MD, DPH; Ballantyne, C. M. MD; Coady, S. A. MA; Heiss, G. MD, PhD; P. D. Sorlie, PhD; D. Catellier, PhD; W. Patsch, MD.: Coronary Heart Disease Prediction From Lipoprotein Cholesterol Levels, Triglycerides, Lipoprotein(a), Apolipoproteins A-I and B,and HDL Density Subfractions. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation. 2001; 104 : 1108-1113. DOI: 10.1161/hc3501.09521
17. Quintana A., Merino J. M., Merino R, P., Cea J. C.: Variables psicosociales asociadas a compensación metabólica de pacientes diabéticos de tipo 2. Rev Méd Chile 2008; 136: 1007-1014
18. Bonora E., Kiechl S., Willeit J et al. Metabolic syndrome: Epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003; 27: 1283-9.
19. Luigi X. Cubeddu, M.D., Ph.D., and Irene S Hoffmann, Ph.D. Metabolic Syndrome: An All or None or a Continuum Load of Risk?. Metabolic Syndrome and related disorders Volume 10, Number 1, 2012
20. Martínez-Larrad M, Fernández-Pérez C, González-Sánchez J, López A, Fernández-Álvarez J, Riviriego J, Serrano-Ríos M.: Prevalence of the metabolic syndrome (ATP-III criteria). Population-based study of rural and urban areas in the Spanish province of Segovia.
21. Scott MG, Cleeman JI, Stephen RD, Donato KA, Eckel MD, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. Circulation 2005; 112 suppl: e285-e290.
22. Ford ES, Giles WH, Dietz WH.: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition. Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356-9.
23. Luengo Fernández E., Ordóñez Rubio B., Bergua Martínez C., Laclaustra Gimeno M.: Obesity, Dyslipidemia, and Metabolic Syndrome. Rev Esp Cardiol. 2005;5(Supl D):21-9.
24. Reaven G. All obese individuals are not created equal: insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight/obese individuals. Diab Vasc Dis Res. 2005;2(3):105-12.
25. Vitarius JA.: The metabolic syndrome and cardiovascular disease. Mt Sinai J Med 2005; 72:257-260.

26. Sheldon Greenfield, John Billimek, Fabio Pellegrini, Monica Franciosi, Giorgia De Berardis, Antonio Nicolucci, MD; Sherrie H. Kaplan.: Comorbidity Affects the Relationship Between Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Diabetes. Ann Intern Med. 2009;151:854-860.
27. Tybor DJ, Lichtenstein AH, Dallal GE, Daniels SR, Must A. Independent effects of age-related changes in waist circumference and BMI z scores in predicting cardiovascular disease risk factors in a prospective cohort of adolescent females. Am J Clin Nutr. 2011 Feb;93(2):392-401.
28. Tanika N. Systematic Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. Annals of Internal Medicine Vol 151 • Nº 6. 2009
29. Boronat M, Saavedra P, Pérez-Martín N, López-Madrazo M, Rodríguez-Pérez C and Nóvoa F: High levels of lipoprotein(a) are associated with a lower prevalence of diabetes with advancing age: Results of a cross-sectional epidemiological survey in Gran Canaria, Spain. Cardiovascular Diabetology 2012, 11:81
30. Juan Pedro-Botet. Importancia de la prevención cardiovascular en la diabetes mellitus: un reto pendiente, Clin Invest Arterioscl. 2006;18(4):139-45.
31. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, Shepherd J, Sirtori C; European Consensus Panel on HDL-C. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid--a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. Curr Med Res Opin. 2004 Aug; 20 (8): 1253-68
32. Donación RW, Meigs JB.: Prevalecia y tratamiento del colesterol HDL bajo entre los pacientes de atención primaria con diabetes tipo 2. Diabetes Care 2007; 30: 479 a 484.
33. Pawan Hari, M.D., Kamalakar Nerusu, M.D., Vikas Veeranna, M.D., Rajeev Sudhakar, M.D., Sandip Zalawadiya, M.D., Krithi Ramesh, M.D., and Luis Afonso, M.D., FACC.: A Gender-Stratified Comparative Analysisof Various Definitions of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk in a Multiethnic U.S. Population. Metabolic Syndrome and related disorders Volume 10, Number 1, 2012
34. Colorado-Lara J, Cruz-Pérez H. El síndrome metabólico y su riesgo cardiovascular. ¿Por qué identificarlo y tratarlo oportunamente?. Salud en Tabasco 2006. Vol 12. Número 001
35. Gupta AK, Cornelissen G, Greenway FL, Dhoopati V, Halberg F, Johnson WD.: Abnormalities in circadian blood pressure variability and endothelial function: pragmatic markers for adverse cardiometabolic profiles in asymptomatic obese adults. Cardiovasc Diabetol. 2010 Sep 24; 9:58.

36. Pereira-Lancha L., Campos-Ferraz L., Lancha Junior A.: Obesity: considerations about etiology, metabolism, and the use of experimental models. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2012:(5):75 – 87.
37. Aanand D. Naik, Michael A. Kallen, Annette Walder, and Richard L. Street, Jr.: Improving Hypertension Control in Diabetes Mellitus: The Effects of Collaborative and Proactive Health Communication. Circulation 2008 117: 1361-1368.
38. Robert Steinbrook, M.D.: Facing the Diabetes Epidemic — Mandatory Reporting of Glycosylated Hemoglobin Values in New York City. Volume 354:545-548. n engl j med 354;6 February 9, 2006.
39. Badimón J. J., Santos-Gallego C., y Badimón L.: Importancia del colesterol HDL en la aterotrombosis. ¿De dónde venimos? ¿Hacia dónde vamos? Rev Esp Cardiol. 2010;63(Supl 2):20-3.
40. Mustaffa N, Ibrahim S, Abdullah WZ, Yusof Z. Add-on rosiglitazone therapy improves plasminogen activity and high-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus. Blood Coagul Fibrinolysis. 2011 Apr 30.
41. Richard W. Grant , MD, MPH y James B. Meigs , MD, MPH. Prevalence and Treatment of Low HDL Cholesterol Among Primary Care Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care March 2007 vol. 30 Nº. 3, 479-484.
42. Povel CM, Boer JM, Reiling E, Feskens EJ.: Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review. Obes Rev. 2011 Nov;12(11):952-67.
43. Hotamisligil GS.: Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006 Dec 14;444(7121):860-7.
44. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ.: The metabolic syndrome. Lancet. 2005 Apr 16-22;365(9468):1415-28.
45. Bauer F, Elbers CC, Adan RA, Loos RJ, Onland-Moret NC, Grobbee DE, van Vliet-Ostaptchouk JV, Wijmenga C, van der Schouw YT: Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference. Am J Clin Nutr 2009, 90(4):951-959.
46. Garg A. What is the Role of Alternative Biomarkers for Coronary Heart Disease? Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Mar 16.
47. Hailing Li, Wenhui Peng, Weixia Jian, Yuanmin Li, Qi Li, Weiming Li and Yawei Xu: ROCK inhibitor fasudil attenuated high glucose-induced MCP-1 and VCAM-1 expression and monocyte-endothelial cell adhesion. Cardiovascular Diabetology 2012, 11:65.
48. Martín-Cordero L, García J, Hinchado M and Ortega E: The interleukin-6 and noradrenaline mediated inflammation-stress feedback mechanism is

dysregulated in metabolic syndrome: Effect of exercise. Cardiovascular Diabetology 2011, 10:42.

49. Chun T Zhao, Mei Wang, Chung W Siu, Ying L Hou, Tian Wang, Hung F Tse and Kai H Yiu: Myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: role of endothelial progenitor cells and oxidative stress. Cardiovascular Diabetology 2012, 11:147

50. Bernal-Lopez M R, Llorente-Cortes V, Gomez-Carrillo V, Lopez-Carmona D, Calleja F, Gomez-Huelgas R, Badimon L and Tinahones F J: Alterations of specific biomarkers of metabolic pathways in vascular tree from patients with Type 2 diabetes. Cardiovascular Diabetology 2012, 11:86

51. Tan KC, Ai VH, Chow WS, Chau MT, Leong L, Lam KS.: Influence of low density lipoprotein (LDL) subfraction profile and LDL oxidation on endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Sep;84(9):3212-6.

52. Waterworth DM, Ricketts SL, Song K, Chen L, Zhao JH, Ripatti S, Aulchenko YS, Zhang W, Yuan X, Lim N, et al.*:* Genetic variants influencing circulating lipid levels and risk of coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010, 30(11):2264-2276.

53. Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, Surti A, Burtt NP, Rieder MJ, Cooper GM, Roos C, Voight BF, Havulinna AS, et al.*:* Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. Nat Genet *2008,* 40(2):189-197.

54. Rader DJ.: Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. J Clinical Invest 2006; 116: 3090-3100.

55. Kershaw EE, Flier JS.: Adipose tissue as an endocrine organ. J Clinical Endocrinol Metab 2004; 89: 2548-2556.

56. Bastarrachea RA, López-Alvarenga JC, Bolano-García VE, Téllez-Mendoza J, Laviada-Molina H, et al.: Mácrofagos, Inflamación, tejido adipose, obesidad y Resistencia a la insulin. Gac Méd Méx 2007;143:505-512.

57. Hotamisligil GS.: Role of endoplasmic reticulum stress and c-Jun NH2-terminal kinase pathways in inflammation and origin of obesity and diabetes. Diabetes 2005; 54: 573-578

58. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelian dysfunction: a comprehensive appraisal. Cardiovasr Diabetol 2006; 5: 1-18.

59. Ohashi R, Mu H, Wang X, Yao Q, Chen C. Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis. Q J Med 2005; 98:845–856.

60. Leguisamo N, Lehnen A, Machado U, Okamoto M, Markoski M, Pinto G and Schaan B: GLUT4 content decreases along with insulin resistance and high levels of inflammatory markers in rats with metabolic syndrome. Cardiovascular Diabetology 2012, 11:100
61. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N.: Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. Arch Intern Med. 2011 Mar 14;171(5):404-10.
62. Moreno G. M, Manrique E. M, Guzmán B. S, Maiz G. A, C. Patiño Z, R. Valdés C, C. Feuchtmann S.: Cambios en los factores de riesgo metabólicos en pacientes obesos en tratamiento. Rev. méd. Chile v.128 n.2 Santiago feb. 2000
63. Mc Auley KA, Williams SM, Man J, et al. intensive lifestyle changes are necessary to improve insulin sensitivity. Diabetes Care 2002; 25:445-452.
64. Martin Snoer, Tea Monk-Hansen, Rasmus H Olsen, Lene R Pedersen, Lene Simonsen, Hanne Rasmusen, Flemming Dela and Eva Prescott: Insulin resistance and exercise tolerance in heart failure patients: linkage to coronary flow reserve and peripheral vascular function. Cardiovascular Diabetology 2012, 11:97
65. De la Sierra A., Romero R., Bonet J., Pérez M., López J., Ravella R., Aguilera M.: Prevalence and general features of the metabolic syndrome in the Spanish hypertensive population. Med Clin (Barc). 2006 Mar 25;126(11):406-9.
66. Raz I, Ceriello A, Wilson PW, Battioui C, Su EW, Kerr L, Jones CA, Milicevic Z, Jacober SJ.: Post Hoc Subgroup Analysis of the HEART2D Trial Demonstrates Lower Cardiovascular Risk in Older Patients Targeting Postprandial Versus Fasting or Premeal Glycemia. Diabetes Care. 2011 May 18.
67. Lombroña M, Cappeta M, Ugarte A, et al. Calidad de atención en pacientes diabeticos bajo tratamiento farmacologico. Medicina Buenos Aires 2007; 67:417-22.
68. Craig J Currie PhD.: Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. The Lancet, Volume 375, Issue 9713, Pages 481 - 489, 6 February 2010
69. Gandjour A, Kleinschmit F, Lauterbach KW; INTERCARE International Investigators. European comparison of costs and quality in the prevention of secondary complications in Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 2002;19: 594-601.
70. García-Alcalá H, Genestier-Tamborero CN, Hirales-Tamez O, Salinas-Palma J, Soto-Vega E: Frequency of diabetes, impaired fasting glucose, and glucose

intolerance in high-risk groups identified by a FINDRISC survey in Puebla City, Mexico. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2012:(5):403 – 406

71. Khan HA, Sobki SH, Khan SA.: Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia. Clin Exp Med. 2007 Mar;7(1):24-9.
72. Teimuraz Apridonidze, Hussein Shaqra, Nessrine Ktaich, Jennifer E. Liu, Jonathan N. Bella. Relation of components of the metabolic syndrome to left ventricular geometry in hispanic and non-hispanic black adults. Am J Cardiovasc Dis 2011;1(1):84-91
73. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J: Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2007, 298(22):2654-2664.
74. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. J Appl Physiol 2005; 99: 2008-19.
75. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation. 2004;109:42– 46.
76. Collins MM, Corcorant P, Perry IJ: Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. Diabet Med 2009, 26(2):153-161.
77. Mykletun A, Stordal E, Dahl AA: Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale: factor structure, item analyses and internal consistency in a large population. Br J Psychiatry *2001,* 179 (6):540-544.
78. Strine TW, Mokdad AH, Balluz LS, Gonzalez O, Crider R, Berry JT, *et al.*: Depression and anxiety in the United States: findings from the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. Psychiatr Serv *2008,* 59 (12):1383-1390.
79. Lloyd CE, Dyer PH, Barnett AH: Prevalence of symptoms of depression and anxiety in a diabetes clinic population. Diabet Med 2000, 17(3):198-202.
80. Miller GE, Rohleder N, Stetler C, Kirschbaum C.: Clinical depression and regulation of the inflammatory response during acute stress. Psychosomatic Medicine 2005; 67:679-687.
81. Escala de ansiedad y depresión de Goldberg. Escala E.A.D.G. (GOLDBERG y cols., 1998, versión española GZEMPP, 1993)
82. Mattioli A, Bonatti S, Zennaro M, Mattioli G. The relationship between personality, socio-economic factors, acute life stress and development, spontaneous

cardioversion and recurrences of acute lone atrial fibrillation. Europace. 2005; 7:211-220.

83. Tarani Chandola, Eric Brunner, Michael Marmot. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. BMJ. 2006 March 4; 332(7540): 521–525.

84. Castillo J L., Araya F., Montecino L., Torres C., Oporto S., Bustamante G. y Waldo Aranda Ch. Aplicación de un cuestionario de sueño y la escala de somnolencia de Epworth en un centro de salud familiar. Rev Chil Neuro-Psiquiat 2008; 46 (3): 182-191

85. Quan S F, Gersh B J.: Cardiovascular consequences of sleep disordered breathing: past, presente and future. Circulation 2004; 109: 951-7.

86. Cipriani E.: Repercusiones endocrinólogicas en el apnea obstructiva del sueño. Rev Med Hered 21, 2010

87. Martí-Almor J, Félez-Flor M, Bruguera-Cortada J. Regresión de la disfunción sinusal tras tratar el síndrome de apnea del sueño. Rev Esp Cardiol. 2007;60(2):213-9

88. Shamsuzzaman A S M, Gersh B J, Somers V K. Obstructive sleep apnea. Implications for cardiac and vascular disease. JAMA 2003; 290: 1906-14.

89. Norton Amy. Los amantes de la siesta padecen más diabetes. Medlineplus. Sleep, 1 de marzo del 2010.

90. Hasler G, Buysse DJ, Klaghofer R, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, *et al.* The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. Sleep 2004; 27: 661-6.

91. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. Sleep Med Rev 2005; 9: 211-24.

92. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitaryadrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. Int J Obes 2000; 24 (Suppl 2): 50-5.

93. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. J Appl Physiol 2005; 99: 2008-19.

94. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1313-6

95. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, *et al.* Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2119-26.

96. Mariani S, Fiore D, Varone L, Basciani S, Persichetti A, Watanabe M, Saponara M, Spera G, Moretti C, Gnessi L: Obstructive sleep apnea and bone mineral density in obese patients. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2012:(5):395 – 401
97. Khasnis A, Thakur R.: Atrial Fibrillation: A Historical Perspective. Cardiol Clin . 2009; 92:1–12.
98. Camm J.: Quality of Life in patients with Atrial Fibrillation. Rev Esp Cadiol. 2010; 63(12):1393-5.
99. Kannel W, Benjamin E.: Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation. Med Clin N Am. 2008;92:17-40.
100. Schmidt C., Kisselbach J., Schweizer P., Katus H.,Thomas D.: The pathology and treatment of cardiac arrhythmias: focus on atrial fibrillation. Vascular Health and Risk Management. 2011; 7:193-202.
101. Guazzi M, Arena R.: Endothelial dysfunction and pathophysiological correlates in atrial fibrillation. Heart. 2009; 95:102-106.
102. Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P.: Síndrome de Brugada. Rev Esp Cardiol.2009; 62(11) :1297-315 - Vol. 62 Núm.11
103. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ.: Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA. 2004;292:2471–2477
104. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2005;26:2422–34.
105. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. Europace 2009;11:423–34.
106. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeiffenberger J, Morawietz H, Strugala D, Wiswedel I, Rohl FW, Wolke C, Bergmann S, Bramlage P, Ravens U, Lendeckel U.: Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. Eur Heart J 2009;30:1411–20.
107. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation—a translational appraisal. Physiol Rev 91: 265 – 325; 2011.
108. Eliasson B: Cigarette smoking and diabetes. Prog Cardiovasc Dis 2003, 45(5):405-413.

109. Kourliourus A, Sevelieva I, Kiotsekoglou A, Jahangiri M, Camm J.: Curent concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. Am Heart J. 2009; 157:243-2
110. Dublin S, French B, Glazer NL, Wiggins KL, Lumley T, Psaty BM, Smith NL, Heckbert SR.: Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Arch Intern Med*. 2006;166:2322–2328.
111. Korantzopoulos P, Kokkoris S, Papaioannides D.: The association of metabolic syndrome with atrial fibrillation: an emerging epidemiological and pathophysiological hypothesis. Cardiology. 2005;104:148 –149.
112. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ.: Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation. 2004;110:1042–1046.
113. Nicolaou VN, Papadakis JE, Karatzis EN, Dermitzaki SI, Tsakiris AK, Skoufas PD. Impact of the metabolic syndrome on atrial size in patients with new-onset atrial fibrillation. Angiology. 2007;58:21–25.
114. Patja K, Jousilahti P, Hu G, Valle T, Qiao Q, Tuomilehto J: Effects of smoking, obesity and physical activity on the risk of type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. J Intern Med 2005, 258(4):356-362.
115. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, et al.: Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation. The Niigata Preventive Medicine study. Circulation 2008; 117(10):1255.

ANEXOS

ANEXO 1: Matriz empleada en la recolección de datos demográficos

HOSPITAL ENRIQUE GARCES

ENCUESTA SOBRE SINDROME METABOLICO Y EL RIESGO DE DESARROLLAR FIBRILACIÓN AURICULAR.

NOMBRE: **FECHA:** **HCL:**
EDAD: **SEXO:** **ESTADO CIVIL:** **TELF:**
DIRECCION:
OCUPACION: **ESCOLARIDAD:**

Examen físico y comorbilidad

Examen físico	**Valor**		
Peso (Kg)			
Talla (cm)			
IMC (Kg/m^2)			
Indice CC			
TA (mmHg)			
ECG			
HbA1C		Glucosa basal	
HDL / LDL		CT / TG	
T4 / TSH			
Comorbilidades	**Tiempo**	**Tratamiento**	
HTA			
DM			
Dislipidemia			
Enf. Coronaria			
ECV /AIT			
Hipotiroidismo			
EPOC			
Alcohol			
Tabaco			
Carbohidratos		Grasas	

ANEXO 2: Escala de Estrés (Reajuste social de Holmes y Rahe)

1.	**Muerte del cónyuge**	**100**
2.	**Divorcio**	**73**
3.	**Separación**	**65**
4.	**Privación de la libertad**	**63**
5.	**Muerte de un familiar próximo**	**63**
6.	**Enfermedad o incapacidad, graves**	**53**
7.	**Matrimonio**	**50**
8.	**Perder el empleo**	**47**
9.	**Reconciliación de la pareja**	**45**
10.	Jubilación	45
11.	Enfermedad de un **pariente cercano**	**44**
12.	Embarazo	40
13.	**Problemas sexuales**	**39**
14.	**Llegada de un nuevo miembro a la familia**	**39**
15.	Cambios importantes en el trabajo	**39**
16.	**Cambios importantes a nivel económico**	**38**
17.	**Muerte de un amigo íntimo**	**37**
18.	**Cambiar de empleo**	**36**
19.	**Discusiones con la pareja (cambio significativo)**	**35**
20.	**Pedir una hipoteca de alto valor**	**31**
21.	**Hacer efectivo un préstamo**	**30**
22.	**Cambio de responsabilidades en el trabajo**	**29**
23.	**Un hijo/a abandona el hogar (matrimonio, universidad)**	**29**
24.	**Problemas con la ley**	**29**
25.	**Logros personales excepcionales**	**28**
26.	**La pareja comienza o deja de trabajar**	**26**
27.	Se inicia o se termina el ciclo de escolarización	26
28.	**Cambios importantes en las condiciones de vida**	**25**
29.	**Cambio en los hábitos personales**	**24**
30.	**Problemas con el jefe**	**23**
31.	**Cambio en el horario o condiciones de trabajo**	**20**
32.	**Cambio de residencia**	**20**
33.	**Cambio a una escuela nueva**	**20**
34.	**Cambio en la forma o frecuencia de las diversiones**	**19**
35.	**Cambio en la frecuencia de las actividades religiosas**	**19**
36.	**Cambio en las actividades sociales**	**18**
37.	**Pedir una hipoteca o préstamo menor**	**17**
38.	**Cambios en los hábitos del sueño**	**16**
39.	**Cambios en el número de reuniones familiares**	**15**
40.	**Cambio en los hábitos alimentarios**	**15**
41.	**Vacaciones**	**15**
42.	**Navidades**	**12**
43.	**Infracciones menores de la ley**	**11**

ANEXO 3: ESCALA DE ANSIEDAD – DEPRESION DE GOLDBERG

Escala de EADG – (Escala de ansiedad - depresión)	Si/No
Subescala de ansiedad	
1. ¿Se ha sentido muy excitado, nervioso o en tensión?	
2. ¿Ha estado muy preocupado por algo?	
3. ¿Se ha sentido muy irritable?	
4. ¿Ha tenido dificultades para relajarse?	
Si hay 2 o más respuestas afirmativas, continuar preguntando Subtotal	
5. ¿Ha dormido mal, ha tenido dificultades para dormir?	
6. ¿Ha tenido dolores de cabeza o nuca?	
7. ¿Ha tenido los siguientes síntomas: temblores, hormigueos, mareos, sudores, diarrea?	
8. ¿Ha estado preocupado por su salud?	
9. ¿Ha tenido alguna dificultad para quedarse dormido?	
TOTAL ANSIEDAD	

≥ 4 : Ansiedad probable

Subescala de depresión	Si/No
1. ¿Se ha sentido con poca energía?	
2. ¿Ha perdido el interés por las cosas?	
3. ¿Ha perdido la confianza en usted mismo?	
4. ¿Se ha sentido desesperanzado, sin esperanzas?	
Si hay respuestas afirmativas a cualquiera de la preguntas anteriores, continuar preguntando Subtotal	
5. ¿Ha tenido dificultades para concentrarse?	
6. ¿Ha perdido peso? (a causa de su falta de apetito)	
7. ¿Se ha estado despertando demasiado temprano?	
8. ¿Se ha sentido usted enlentecido?	
9. ¿Cree usted que ha tenido tendencia a encontrarse peor por las mañanas?	
TOTAL DEPRESIÓN	

≥ 2 : Depresión probable

ANEXO 4: Escala de Somnolencia de EPWORTH

PREGUNTA ¿Con qué frecuencia se queda Ud. dormido en las siguientes situaciones? Incluso si no ha realizado recientemente alguna de las actividades mencionadas a continuación, trate de imaginar en qué medida le afectarían.

Utilice la siguiente escala y elija la cifra adecuada para cada situación.

0 = nunca se ha dormido

1 = escasa posibilidad de dormirse

2 = moderada posibilidad de dormirse

3 = elevada posibilidad de dormirse

Situación	**Puntuación**
Sentado y leyendo	
Viendo la T.V.	
Sentado, inactivo en un espectáculo (teatro...)	
En coche, como copiloto de un viaje de una hora	
Tumbado a media tarde	
Sentado y charlando con alguien	
Sentado después de la comida (sin tomar alcohol)	
En su coche, cuando se para durante algunos minutos debido al tráfico	
Puntuación total (máx. 24)	

TRASTORNOS DEL SUEÑO	**SI**	**NO**
Ronquidos intensos		

Gran dificultad para conciliar el sueño		
Gran cansancio después de dormir		
Pausas respiratorias		
Hablar dormido		

Después de acostarse ¿tiene dificultad para dormirse?

1 2 3 4 5

Sin dificultad alguna dificultad gran dificultad

Cuando se despierta a medianoche ¿tiene dificultad para volver a dormirse?

1 2 3 4 5

Sin dificultad alguna dificultad gran dificultad

Después de dormir, ¿cuán cansado se siente?

1 2 3 4 5

Muy descansado algo somnoliento no descansó nada

Alguna vez ha experimentado alguno de estos problemas de modo regular en la noche:

- Sensación de sofocamiento o falta de aire
- Sonambulismo
- Movimientos de las piernas al quedarse dormido
- Pesadilla
- Levantarse varias veces al baño
- Incapacidad para moverse al despertar
- Bruxismo (dormir con los dientes apretados)
- Despertar muy temprano
- Otro

Siestas: toma siestas en el día SI o NO duración

¿Cuántos días de la semana toma siestas?

Horario de siestas: