

# E ditorial

La Revista Latinoamericana de Hipertensión publica su tercer número del volumen 4 del año 2009.

El Profesor Valmore Bermúdez y su grupo de Maracaibo publican un interesante estudio sobre la prevalencia del Síndrome Metabólico en una población indígena del estado Zulia.

La Dra. Mary Lares reporta el efecto de ácidos grasos insaturados sobre la agregación plaquetaria y finalmente un interesante estudio del Dr. Tulio Núñez de la ciudad de Mérida reporta los cambios autonómicos de la masa ventricular izquierda en la hipertensión arterial esencial.

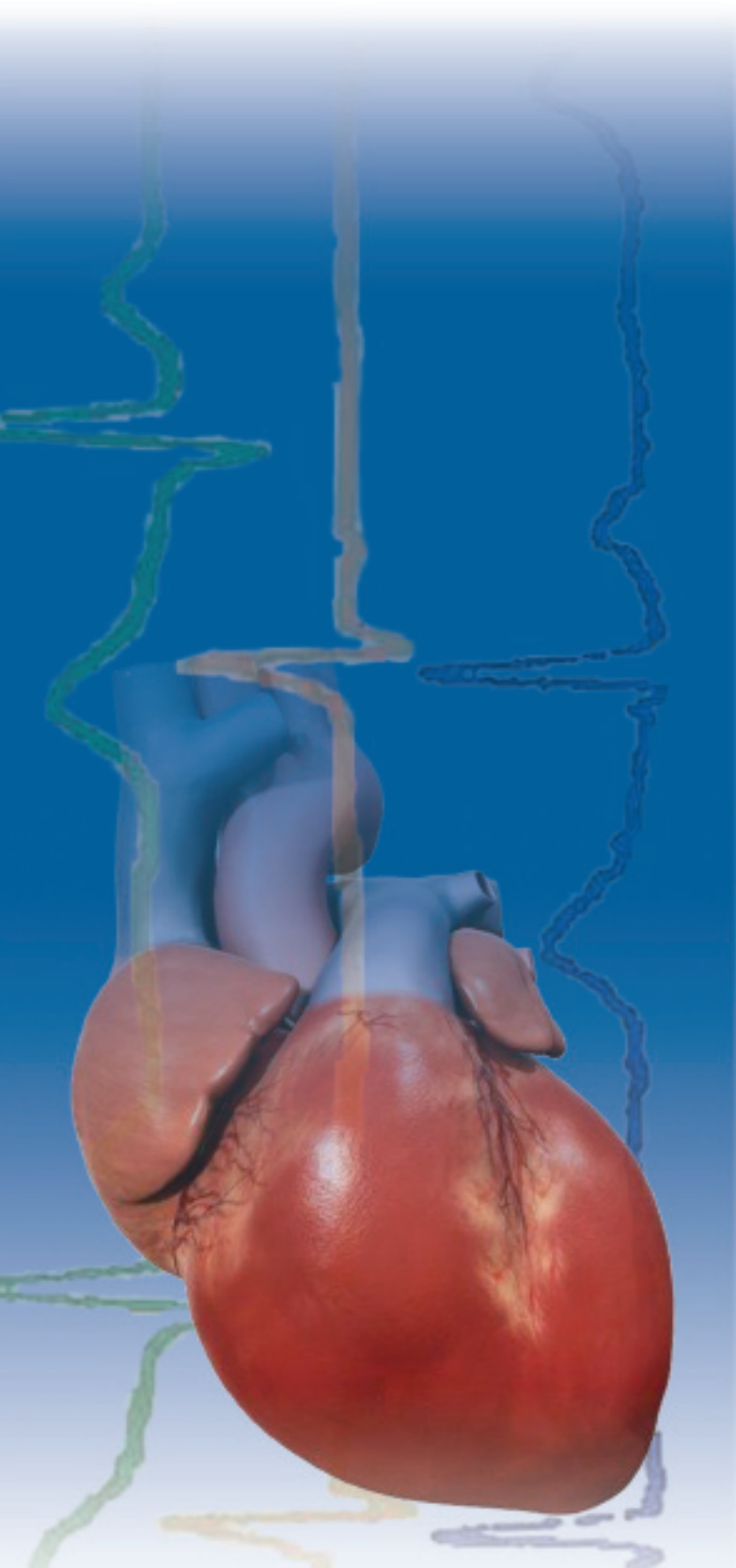
Dr. Manuel Velasco

Dr. Rafael Hernández-Hernández

Editores en Jefe

Dra. María José Armas de Hernández

Editora Ejecutiva



# R

# Revista Latinoamericana de Hipertensión

## Editores

### Editores en Jefe

Manuel Velasco (Venezuela)

Rafael Hernández Hernández (Venezuela)

### Editor Ejecutivo

María José Armas (Venezuela)

### Editores Asociados

Alcocer Luis (México)

Brandao Ayrton (Brasil)

Feldstein Carlos (Argentina)

Israel Anita (Venezuela)

Israili Zafar (Estados Unidos)

Levenson Jaime (Francia)

Parra José (México)

Ram Venkata (Estados Unidos)

### Comité Editorial

Amodeo Celso (Brasil)

Baglivo Hugo (Argentina)

Bermúdez Valmore (Venezuela)

Briceño Soledad (Venezuela)

Contreras Freddy (Venezuela)

Contreras Jesús (Venezuela)

Crippa Giuseppe (Italia)

Cristina Armas María (Venezuela)

Escobar Edgardo (Chile)

Gamboa Raúl (Perú)

Kaplan Norman (Estados Unidos)

Lares Mary (Venezuela)

Lenfant Claude (Estados Unidos)

López Jaramillo Patricio (Colombia)

López Nora (Venezuela)

López Rivera Jesús (Venezuela)

Manfredi Roberto (Italia)

Marahnao Mario (Brasil)

Monsalve Pedro (Venezuela)

Morr Igor (Venezuela)

Ponte Carlos (Venezuela)

Rodríguez de Roa Elsy (Venezuela)

Sánchez Ramiro (Argentina)

Soltero Iván (Venezuela)

Tellez Ramón (Venezuela)

Valdez Gloria (Chile)

Vidt Donald (Estados Unidos)

Zanchetti Alberto (Italia)

### INDIZADA en:

- 1) SCIENCES CITATION INDEX EXPANDED (SciSearch)
- 2) JOURNAL CITATION REPORTS/SCIENCE EDITION
- 3) ELSEVIER BIBLIOGRAPHIC DATABASES: EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles and Scopus.
- 4) LATINDEX
- 5) LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud)
- 6) LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

## Sumario - Volumen 4, N° 3, 2009

Prevalencia del síndrome metabólico en la población adulta Añú de la laguna de Sinamaica del municipio Páez, estado Zulia

Prevalence of metabolic syndrome in the adult Añu population of Sinamaica lake of Municipio Paez, Zulia State

Bermúdez P. Valmore J., Finol G. Freddy J., Leal Nilka, Parra V. María G., Peñaranda M. Lianny P., Pérez M. Adriana C., Vilchez Daviel, Maryluz Núñez, Sergia Linares, Anilsa Amell, Toledo Abdón, Manuel Velasco

64

Efecto de los ácidos grasos poliinsaturados (omega 3) sobre la agregación plaquetaria

Effects of polyunsaturated fatty acids (omega-3) on the platelet aggregation

José, Ayala; Cristina, López; Azueg, Hong; Carlos, Oberto; Alberto, Paiva; Mary, Lares

71

Disfunción autonómica y respuesta compensatoria inapropiada de la masa ventricular izquierda en la hipertensión arterial esencial

Autonomic dysfunction and inappropriate compensatory response of left ventricular mass in essential arterial hypertension

Tulio Núñez Medina, Eliezer Arellano, Alejandro Borrego, Marielena Quintero, Mayra Useche, Sharon Valero, José Donis, Tulio Núñez Valero

79

### COPYRIGHT

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito de los editores.

Volumen 4, N° 3, 2009

Depósito Legal: pp200602DC2167

ISSN: 1856-4550

Sociedad Latinoamericana de Hipertensión

Dirección: Escuela de Medicina José María Vargas,

Cátedra de Farmacología, piso 3. Esq. Pirineos.

San José. Caracas-Venezuela. Telfs. 0212-5619871

E-mail: [latinoamericanadehipertension@gmail.com](mailto:latinoamericanadehipertension@gmail.com)

[www.lash-hipertension.org](http://www.lash-hipertension.org)

Comercialización y Producción:

Felipe Alberto Espino

Teléfono: 0212-881.1907/ 0416-811.6195 / 0412-363.4540

E-mail: [felipeespino7@gmail.com](mailto:felipeespino7@gmail.com)

Diseño de portada y diagramación:

Mayra Gabriela Espino

Teléfono: 0412-922.25.68

E-mail: [mayraespino@gmail.com](mailto:mayraespino@gmail.com)

## Alcance y Política Editorial

La Revista Latinoamericana de Hipertensión es una publicación biomédica periódica, arbitrada, de aparición trimestral, destinada a promover la productividad científica de la comunidad nacional e internacional en toda el área del Sistema Cardiovascular; la divulgación de artículos científicos y tecnológicos originales y artículos de revisión por invitación del Comité Editorial.

Está basada en la existencia de un Comité de Redacción, consistente en Editores en Jefe, Editores asociados y Comité Editorial. Los manuscritos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, en castellano o en inglés (los resúmenes deben ser en inglés y castellano). Los manuscritos deben ser trabajos inéditos.

La Junta Directiva de la Revista no se hace responsable por los conceptos emitidos en los manuscritos. Los autores deben aceptar que sus manuscritos no se hayan sometidos o hayan publicados en otra revista. El manuscrito debe ir acompañado de una carta solicitud firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables del mismo.

## Forma de Preparación de los Manuscritos

Para la publicación de trabajos científicos en la Revista Latinoamericana de Hipertensión, los mismos estarán de acuerdo con los requisitos originales para su publicación en Revistas Biomédicas, según el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (Arch. Intern. Med. 2006;126(36):1-47), [www.icmje.com](http://www.icmje.com). Además, los editores asumen que los autores de los artículos conocen y han aplicado en sus estudios la ética de experimentación (Declaración de Helsinki). A tales efectos, los manuscritos deben seguir las instrucciones siguientes:

1. Mecanografiar original a doble espacio en idioma español, papel bond blanco, 216 x 279 mm (tamaño carta) con márgenes por lo menos de 25 mm, en una sola cara del papel. Usar doble espacio en todo el original. Su longitud no debe exceder las 10 páginas, excluyendo el espacio destinado a figuras y leyendas (4-5) y tablas (4-5).
2. Cada uno de los componentes del original deberán comenzar en página aparte, en la secuencia siguiente:
  - a. Página del título.
  - b. Resumen y palabras claves.
  - c. Texto.
  - d. Agradecimientos.
  - e. Referencias.
  - f. Tablas: cada una de las tablas en páginas apartes, completas, con título y llamadas al pie de la tabla.
  - g. Para la leyenda de las ilustraciones: use una hoja de papel distinta para comenzar cada sección. Enumere las páginas correlativamente empezando por el título. El número de la página deberá colocarse en el ángulo superior izquierdo de la misma.
3. La página del título deberá contener:
  - 3.1. Título del artículo, conciso pero informativo.
    - a. Corto encabezamiento de página, no mayor de cuarenta caracteres (contando letras y espacios) como pie de página, en la página del título con su respectiva identificación.
    - b. Primer nombre de pila, segundo nombre de pila y apellido (con una llamada para identificar al pie de página el más alto grado académico que ostenta y lugar actual donde desempeña sus tareas el(los) autores.
    - c. El nombre del departamento (s) o instituciones a quienes se les atribuye el trabajo.
    - d. Nombre y dirección electrónica del autor a quien se le puede solicitar separatas o aclaratorias en relación con el manuscrito.
    - e. La fuente que ha permitido auspiciar con ayuda económica: equipos, medicamentos o todo el conjunto.
    - f. Debe colocarse la fecha en la cual fue consignado el manuscrito para la publicación.
  4. La segunda página contiene un resumen en español y su versión en inglés, cada uno de los cuales tendrá un máximo de 150 palabras. En ambos textos se condensan: propósitos de la investigación, estudio, método empleado, resultados (datos específicos, significados estadísticos si fuese posible) y conclusiones. Favor hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio o de las observaciones. Inmediatamente después del resumen, proporcionar o identificar como tales: 3-10 palabras claves o frases cortas que ayuden a los indexadores en la construcción de índices cruzados de su artículo y que puedan publicarse con el resumen, utilice los términos del encabezamiento temático (Medical Subject Heading) del Index Medicus, cuando sea posible.
  5. En cuanto al texto, generalmente debe dividirse en: introducción, materiales y métodos, resultados y discusión.

6. Agradecimientos, sólo a las personas que han hecho contribuciones reales al estudio.

7. Las referencias bibliográficas serán individualizadas por números arábigos, ordenados según su aparición en el texto. La lista de referencias bibliográficas llevarán por título "Referencias Bibliográficas" y su ordenamiento será según su orden de aparición en el texto.

Las citas de los trabajos consultados seguirán los requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas Biomédicas, versión publicada en: Ann Intern Med. 2006; 126(36): 1-47, [www.icmje.com](http://www.icmje.com). No se aceptarán trabajos que no se ajusten a las normas.

8. Tablas: En hoja aparte cada tabla, mecanografiada a doble espacio; no presentar tablas fotográficas; enumere las tablas correlativamente y proporcione un título breve para cada una; dé a cada columna un encabezamiento corto o abreviado; coloque material explicativo en notas al pie de la tabla y no en el encabezamiento; explique en notas al pie de la tabla las abreviaturas no estandarizadas usadas en cada tabla; identifique claramente las medidas estadísticas de las variables tales como desviación estándar y error estándar de la medida; no use líneas horizontales ni verticales: citar cada tabla en orden correlativo dentro del texto; citar la fuente de información al pie de la tabla si ésta no es original.

9. Ilustraciones: Deben ser de buena calidad; entregarlas separadas; las fotos, en papel brillante con fondo blanco, generalmente 9 x 12 cm. Las fotografías de especímenes anatómicos, o las de lesiones o de personas, deberán tener suficiente nitidez como para identificar claramente todos los detalles importantes. En caso de tratarse de fotos en colores, los gastos de su impresión correrán a cargo del autor(s) del trabajo. Lo mismo sucederá con las figuras que superen el número de cuatro.

Todas las figuras deberán llevar un rótulo engomado en el reverso y en la parte superior de la ilustración indicando número de la figura, apellidos y nombres de los autores. No escribir en la parte posterior de la figura. Si usa fotografía de personas, trate de que ésta no sea identificable o acompañarla de autorización escrita de la misma. Las leyendas de las ilustraciones deben ser mecanografiadas a doble espacio en página aparte y usar el número que corresponde a cada ilustración. Cuando se usen símbolos y fechas, números o letras para identificar partes en las ilustraciones, identifíquelas y explíquelas claramente cada una en la leyenda. Si se trata de microfotografía, explique la escala e identifique el método de coloración.

10. Envíe un original y dos copias impresas en un sobre de papel grueso, incluyendo copias fotográficas y figuras entre cartones para evitar que se doblen, simultáneamente envíe una versión electrónica en CD o a través del e-mail: [latinoamericanadehipertension@gmail.com](mailto:latinoamericanadehipertension@gmail.com), indicando el programa de archivo. Las fotografías deben venir en sobre aparte. Los originales deben acompañarse de una carta de presentación del autor en la que se responsabiliza de la correspondencia en relación a los originales. En ella debe declarar que conoce los originales y han sido aprobados por todos los autores; el tipo de artículo presentado, información sobre la no publicación anterior en otra revista, congresos donde ha sido presentado y si se ha usado como trabajo de ascenso.

Acuerdo de asumir los costos de su impresión en caso de fotos a color, autorización para reproducir el material ya publicado o ilustraciones que identifiquen a personas.

11. Los artículos a publicarse, pueden ser: originales, revisiones, casos clínicos, y cartas al editor.

12. Cuando se refiere a originales, queda entendido que no se enviará artículo sobre un trabajo que haya sido publicado o que haya sido aceptado para su publicación en alguna parte.

13. Todos los trabajos serán consultados por lo menos por dos árbitros en la especialidad respectiva.

14. La Revista Latinoamericana de Hipertensión, no se hace solidaria con las opiniones personales expresadas por los autores en sus trabajos, ni se responsabiliza por el estado en el que está redactado cada texto.

15. Todos los aspectos no previstos por el presente reglamento serán resueltos por el Comité Editorial de la Revista.

16. La revista apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de Información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, solamente se aceptarán para publicación, a partir de 2007, los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayo Clínicos validados por los criterios establecidos por OMS e ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE. El número de identificación se deberá registrar al final del resumen.

# Prevalencia del síndrome metabólico en la población adulta Añú de la laguna de Sinamaica del municipio Páez, estado Zulia

## Prevalence of metabolic syndrome in the adult Añu population of Sinamaica lake of Municipio Paez, Zulia State

Bermúdez P. Valmore J., Finol G. Freddy J., Leal Nilka, Parra V. María G., Peñaranda M. Lianny P., Pérez M. Adriana C., Vilchez Daviel, Maryluz Núñez, Sergia Linares, Anílsa Amell, Toledo Abdón, Manuel Velasco

Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Universidad del Zulia, Facultad de Medicina. Maracaibo, Venezuela  
Unidad de Farmacología Clínica, Escuela de Medicina José María Vargas. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela  
Título Corto: Prevalencia del Síndrome Metabólico en la población adulta Añú.

Correspondencia: Valmore Bermúdez, MD; PhD. La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". e-mail: ciemfelixgomez@gmail.com y sefiem\_ciem@hotmail.com

Recibido:08/04/2009 Aceptado: 11/05/2009

64

### Resumen

**Objetivo.** El síndrome metabólico (SM) es un factor de riesgo mayor para enfermedad cardiovascular aterosclerótica y éste ha sido poco estudiado en grupos indígenas, por lo cual, el objetivo de esta investigación fue estudiar la prevalencia de SM en la población Añú del estado Zulia.

**Materiales y métodos.** Se seleccionaron al azar 136 individuos adultos sanos de ambos sexos, se les realizó historia clínica y determinación del perfil lipídico. El diagnóstico de SM se estableció según los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y del American Panel Treatment III (ATPIII). El comportamiento normal o no de las variables se determinó utilizando la prueba Z de Kolmogorov-Smirnov. Los resultados se expresaron como media  $\pm$  DE o mediana según el caso.

**Resultados.** La media de la circunferencia abdominal en la población estudiada fue de  $89,74 \pm 15,43$  cm. (Hombres:  $101,7 \pm 13,9$  cm.; Mujeres:  $85,5 \pm 13,7$  cm.) encontrándose que el 70,6% de la población presenta obesidad central según la IDF y un 43,4% según la ATPIII. Los niveles de triacilglicéridos presentaron una mediana de 98 mg/dl, sin embargo el 22,8% presentó niveles superiores a 150 mg/dL. Un 79,4% evidenció HDL-col bajo con una media de  $39,1 \pm 10,6$  mg/dL (Hombres:  $34,4 \pm 9,1$  mg/dL; Mujeres:  $40,8 \pm 10,6$  mg/dL). La presión arterial se encontró en una mediana de 120/80 mmHg, evidenciándose hipertensión arterial en 40,4% de la muestra. La glicemia mostró una mediana de 91 mg/dL, encontrándose niveles superiores a 100 mg/dL solo en un 14% según la IDF y el ATPIII. El 39,7% (IDF) y el 32,4% (ATPIII) de la población Añú presenta los criterios mínimos para el diagnóstico de SM, evidenciándose que la combinación de criterios positivos más común fue la presencia de obesidad central, hipertensión arterial y HDL-col bajo.

**Conclusiones.** El 39,7% (IDF) y el 32,4% (ATPIII) de la población Añú presentan los criterios mínimos para el diagnóstico de SM. Resulta necesario realizar trabajos de causalidad que relacionen la presencia de SM con enfermedad cardiovascular en esta población.

**Palabras clave:** Síndrome Metabólico, Factores de Riesgo, Enfermedad Cardiovascular.

### Abstract

**Introduction and objective:** Metabolic Syndrome (MS) is a major risk factor for cardiovascular disease. It has been poorly studied among Indian groups; by which the main purpose of this research is to determine MS prevalence in Añu population from Zulia state, Venezuela.

**Materials and methods:** 136 healthy adults of both sexes were selected randomly whom a clinical history was made. Lipid profile and glucose was determined and MS diagnosis was done according to the International Federation of Diabetes criteria (IDF) and the ATPIII. The variables distribution was assessed by Z-test of Kolmogorov-Smirnov by which results are shown as median or mean according to the case.

**Results:** Median of abdominal circumference was  $89,74 \pm 15,43$ cm. (Males:  $101,7 \pm 13,9$ cm; Females:  $85,5 \pm 13,7$ cm) showing that 70,6% of the population presents central obesity according to IDF criteria and 43,4% according ATPIII. Triacylglycerides level showed a median of 98mg/dL, however, 22,8% of individuals showed levels higher than 150mg/dL. 79,4% showed low levels of HDL-col with a median of  $39,1 \pm 10,6$ mg/dL (Men:  $34,4 \pm 9,1$ mg/dL; Women:  $40,8 \pm 10,6$ mg/dL). Median of arterial pressure was 130/90 mmHg, showing high blood pressure levels in 40,4% of the sample. Serum glucose showed a median of 91mg/dL and 14% of the studied cases are over 100mg/dL. The 39,7% (IDF) and the 32,4% (ATPIII) of the Añu's population present diagnostic criteria for SM.

**Conclusions:** The 39,7% (IDF) and the 32,4% (ATPIII) of the Añu's population present the minimal criteria for SM. Is it necessary to carry out studies relating the presence of SM with cardiovascular disease in this south-american indian population.

**Key Words:** Metabolic Syndrome, Risk Factor, Cardiovascular Disease.

**E**l Síndrome Metabólico (SM) propuesto por Reaven en 1988<sup>1</sup> también llamado Síndrome X ó síndrome de insulino-resistencia se refiere una serie de factores asociados con un riesgo elevado de padecer enfermedad cardiovascular y/o diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>2</sup> y que ha sido definido por diversas asociaciones científicas y de salud como la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>3</sup>, el Adult Treatment Panel (ATP III) de los Estados Unidos de Norteamérica<sup>4</sup> y la Internacional Diabetes Federation (IDF)<sup>5</sup>, como la agregación de obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia (hipertriacilgliceridemia y niveles bajos de HDL-C)<sup>6</sup>.

Durante la década de los 80 y 90 del siglo 20, varios grupos de investigadores se han encargado de realizar estudios a gran escala para la determinación de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular aplicados a las poblaciones indígenas norteamericanas. Uno de éstos fue el estudio Strong Heart<sup>7</sup>, el cual tuvo como objetivo determinar la prevalencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en 13 poblaciones indígenas de los Estados Unidos: los Pima-Maricopa-Papago de Arizona Central, los Apaches-Caddo-Comanche-Delaware, Fort Sill Apache-Wichita del Sur de Oklahoma, los Spirit Lake de Dakota del Norte, y los Oglala-Cheyenne River Sioux de Dakota del Sur (en total 4549 individuos entre 45-74 años).

Los resultados arrojados por este estudio concluyeron que la obesidad, la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tuvieron una alta prevalencia en estos pueblos indígenas, presentándose en mayor proporción en la comunidad indígena Pima, la cual se ha considerado como el grupo de mayor riesgo para el desarrollo de obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular en el mundo<sup>8,9</sup>, ya que >50% de la población adulta es obesa y más del 60% del total de la población adulta es diabética. El aumento de peso de estos individuos se inicia desde los seis meses de edad por lo que al llegar a la adolescencia el proceso es virtualmente indetenible<sup>10</sup>. Igualmente, se ha reportado que en la población indígena de Alaska (Inuit)<sup>11</sup> se ha observado un aumento alarmante en los últimos 10 años de las tasas de prevalencia de obesidad y diabetes. Un fenómeno similar ha sido investigado en los Polinesios (población indígena propia del las islas del Pacífico del sur)<sup>11</sup> donde también se ha observado una creciente oleada de obesidad especialmente en la población pediátrica, iniciándose incluso in útero, debido a la elevada frecuencia de diabetes gestacional y de productos macrosómicos.

Teniendo en cuenta que los pueblos indígenas suramericanos provienen de aquellos primeros que atravesaron el Estrecho de Bering y fueron dando origen a las poblaciones del norte y centro del continente<sup>12</sup>, es lógico plantear que los pueblos indígenas americanos comparten un mapa genometabólico muy semejante (que de hecho se piensa que no ha cambiado en los últimos 10.000 años)<sup>13</sup>. Por lo

tanto, los estragos de la occidentalización podrían presentarse de forma homogénea en la mayoría de las etnias tal como se presentaron en las poblaciones indígenas de los Pima, Inuit y Polinesios.

Venezuela posee una vasta riqueza étnica distribuida por todo el territorio. En este sentido, el Estado Zulia posee cinco pueblos indígenas principales: Wayuú, Añú, Yukpa, Barí y Japrería, siendo los dos primeros quienes constituyen la mayoría de ellos<sup>14,15</sup>. Los Añúes o Paraujanos<sup>14,15,16</sup> son los Arawakos que habitan el noroeste del Estado Zulia, tanto en palafitos como en tierra firme: desde la Laguna de Sinamaica, ciénagas vecinas y el Río Limón, hasta Carrasquero, Campo Mara, el Moján e islas de la Bahía de Urubá; el barrio Santa Rosa de Agua y barrios vecinos en Maracaibo; y en la costa noroeste del Lago de Maracaibo, desde el Curarire hasta la desembocadura del Río Palmar. El último Censo Indígena realizado por la Oficina Central de Estadísticas en el 2001, reportó la existencia de un total de 11.205 Paraujanos distribuidos en el Estado Zulia<sup>17</sup>, de los cuales 3481 habitan en la Laguna de Sinamaica<sup>18</sup>.

La población Añú que habita en la Laguna de Sinamaica está dividida en quince asentamientos o sectores: El Barro, La Boquita, Las Parcelas, Nuevo Mundo, Caño Morita, El Cañito, Puerto Cuervito, El Junquito, Boca del Caño, La Ponchera, Zanzíbar, Lagunita, El Javal, La Rosa e Isla Brasil, caracterizados por la presencia de la vivienda lacustre típica (palafitos) de este pueblo indígena<sup>19</sup>.

Estas etnias han sido objeto del proceso de occidentalización, la cual ha introducido alimentos industrializados y medios de transporte diferentes a las canoas impulsadas por remos y cañas, lo cual unido al alto índice de analfabetismo y a la carga genética, forman un caldo de cultivo propicio para el posible desarrollo de diferentes enfermedades crónico-degenerativas, entre ellas la obesidad, HTA, Diabetes y el SM<sup>20,21</sup>.

De esta forma, considerando que no existen estudios previos que evalúen la situación antropométrica y del comportamiento de los elementos constitutivos del SM en los pobladores indígenas de la Laguna de Sinamaica del Estado Zulia, el objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia del síndrome metabólico en una muestra de la población adulta Añú que habita en la Laguna de Sinamaica del Municipio Páez del Estado Zulia.

### Selección de los individuos

Se realizó un estudio de campo y transversal en individuos mayores de 19 años, de ambos sexos, nacidos y residentes en la Laguna de Sinamaica, Municipio Páez del Estado Zulia con ascendencia familiar Añú comprobada mediante interrogatorio. La población estimada de la Laguna de Sinamaica para el 1° de julio del año 2008 era de 4.000 habitantes, de los cuales aproximadamente el 50% corresponde a población adulta (2.000 habitantes) estimándose un tamaño muestral de 136 individuos. El método para la selección de esta muestra fue aleatorio simple, escogiéndose por sorteo 5 viviendas en cada sector de la Laguna de Sinamaica.

Se utilizaron los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol y el Panel III de Tratamiento del Adulto (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) para definir el Síndrome Metabólico (Tabla 1), por lo que a todos los individuos estudiados se les cuantificó:

1. Circunferencia abdominal tomada con una cinta métrica plástica graduada en centímetros en un punto equidistante entre el reborde costal y la espina iliaca antero-superior.
2. Medición de la presión arterial por el método auscultatorio, para lo que se utilizará un esfigmomanómetro calibrado y adecuadamente validado (Welch-Allyn, UK).
3. Niveles de Triacilglicéridos, HDLc y glucosa plasmática (previo ayuno de 8 a 12 horas). Para la determinación de; la glicemia se utilizará un kit enzimático-colorimétrico de glucosa oxidasa (Sigma, USA), los triacilglicéridos y HDL-C se utilizó un kit enzimático-colorimétrico comercial (Human Gesellschaft Biochemica und diagnostica MBH).

a un mayor interés de las mujeres por su salud, así como a la costumbre de permanecer en su hogar durante todo el día. Por otro lado, un factor que ha podido influir en este fenómeno es que el hombre realiza sus actividades laborales fuera de la población, lo que impidió su presencia al momento del examen clínico y la toma de muestra.

**Comportamiento de los antecedentes patológicos familiares**

La historia familiar de hipertensión arterial resultó ser el antecedente más prevalente en la población estudiada resultando positivo para 92 individuos (67,6%). Al observar la tabla de distribución de antecedentes familiares se puede apreciar que 47 individuos refirieron antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 (34,6%), 38 (27,9%) infarto de miocardio, dislipidemia en 22 casos (16,2%), y finalmente 17 (12,5%) de angina de pecho.

**Comportamiento de las variables diagnósticas del Síndrome Metabólico**

**Antropometría**

La media aritmética de la circunferencia abdominal de la muestra estudiada fue de 89,74 ± 15,43 cm (Hombres: 101,70 ± 13,96 cm; Mujeres: 85,59 ± 13,91 cm, p=0,01), encontrándose que el 70,6% de la población presentó obesidad central según los criterios de la IDF y un 43,4% según los de la ATPIII (Gráfico 1). En relación al IMC la media de la población fue 27,27±6 kg/mt<sup>2</sup> (Hombres: 29,91 ± 5,6 kg/mt<sup>2</sup>; Mujeres: 26,36 ± 5,9 kg/mt<sup>2</sup> con un valor de p=0,54).

**Tabla 1.- Criterios de definición del Síndrome Metabólico según la IDF y la ATPIII**

Factor de Riesgo	IDF	ATPIII
Obesidad Central	CA ≥ 90 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres *	CA ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres.
Triacilglicéridos elevados	Igual o mayor a 150 mg/dL	Igual o mayor a 150 mg/dL
Colesterol HDL Bajo	< 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres	< 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres
Hipertensión arterial	Igual o mayor a 130/85 mmHg	Igual o mayor a 130/85 mmHg
Glicemia alterada en ayunas	Igual o mayor a 100mg/dL o diagnóstico previo de DM.	Igual o mayor a 100mg/dL

\* Criterio obligatorio para el diagnóstico. Datos obtenidos de las recomendaciones de la IDF para nativos de América central y del Sur hasta que existan más datos disponibles.

**Resultados**

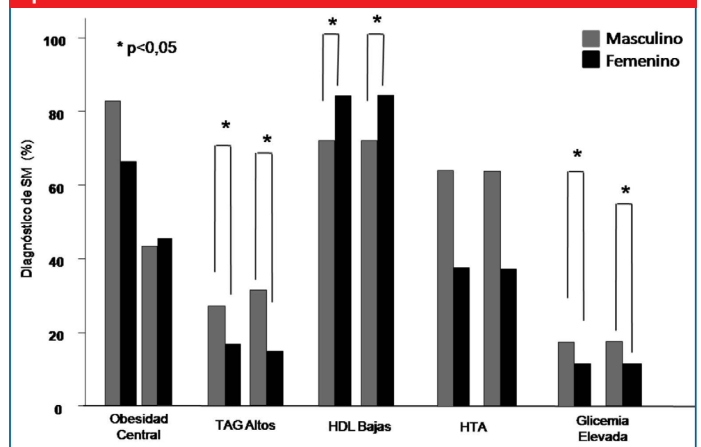
**Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows versión 15.0. La distribución normal o no de las variables fue comprobada mediante la prueba Z de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables con distribución normal los resultados se expresaron como media aritmética ± DE y las diferencias entre estas se establecieron utilizando la prueba T de Student (cuando se compararon dos grupos) o ANOVA de un factor y prueba post hoc de Tukey (cuando fueron tres grupos o más) y para las variables con distribución no normal los resultados se expresaron como medianas y las diferencias entre éstas se calcularon mediante la prueba U de Mann-Whitney. La asociación o no entre el diagnóstico de síndrome metabólico con los diferentes grupos etarios y por sexo se realizó utilizando la prueba del chi<sup>2</sup>, considerándose un valor de p < 0,05 como estadísticamente significativo.

**Características generales de la muestra estudiada**

Se estudiaron 136 individuos de ambos sexos, 35 hombres (25,7%) y 101 mujeres (74,3%), con una media aritmética para la variable edad de 38,42 ± 12,67 años, observándose un desequilibrio numérico significativo de la población según sexo (lo cual es común este tipo en estudios) debido

**Gráfico 1. Prevalencia de anomalías según la IDF (barras de la izquierda) y según la ATPIII (barras de la derecha) según sexo. Para las diferencias entre TAG altos y Glicemia elevada se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y para las HDL Bajas se utilizó la prueba T de Student**



**Lípidos plasmáticos**

Con respecto a los lípidos plasmáticos, la media aritmética de los niveles del colesterol total fue de 176,22 ± 37,03 mg/dL (Hombres: 188,57 ± 37,83mg/dL; Mujeres: 171,95 ± 35,95 mg/dL, p=0,91). Para el colesterol de HDL la media fue de 39,1 ± 10,6 mg/dL (Hombres: 34,4 ± 9,1

mg/dL; Mujeres:  $40,8 \pm 10,6$  mg/dL,  $p=0,6$ ); evidenciándose en un 79,4% niveles bajos de HDL-col según la IDF y el ATPIII. Por otra parte, los valores de triacilglicéridos presentaron una distribución no normal con una mediana de 98 mg/dL (Hombres:  $165,06 \pm 88,96$  mg/dL; Mujeres:  $103,51 \pm 58,33$  mg/dL,  $p=0,002$ ), evidenciando que un 22,8% de la población presentó hipertriacilgliceridemia según los valores de referencia establecidos por la IDF y la ATPIII.

### Glicemia en ayuno

La glicemia también mostró una distribución no normal en la población con una mediana de 91 mg/dL (Hombres: 91 mg/dL; Mujeres: 84 mg/dL,  $p=0,002$ ), encontrándose niveles superiores a 100 mg/dL en un 14% según ambas clasificaciones.

### Presión arterial

En cuanto a la presión arterial se encontró una mediana de 120 mmHg (Hombres:  $136,86 \pm 21,93$  mmHg; Mujeres:  $121,04 \pm 19,09$  mmHg,  $p=0,31$ ) para la PAS y 80 mmHg (Hombres:  $87,86 \pm 12,7$  mmHg; Mujeres:  $77,57 \pm 12,13$  mmHg,  $p=0,34$ ) para la PAD, evidenciándose hipertensión arterial en 40,4% de la muestra tanto para los criterios de la IDF como para los de la ATPIII.

### Prevalencia del Síndrome Metabólico

De los 136 individuos estudiados, 54 (39,7%) fueron diagnosticados como portadores de SM según la IDF (Gráfico 2) y 44 individuos (32,4%) según los criterios del ATPIII. Al distribuir el diagnóstico de SM según sexo, se obtuvo que la prevalencia de esta condición según la IDF fue del 65,7% para el sexo masculino y del 30,7% en el femenino con un  $\chi^2$  de 13,31 ( $p=0,01$ ). Por otro lado, la prevalencia por sexo según la ATPIII fue de 45,5% para los hombres y de un 54,5% para las mujeres, con un  $\chi^2$  de 13,23 ( $p=0,01$ , Tabla 2)

Gráfico 2. Diagnóstico de SM según la IDF y la ATPIII

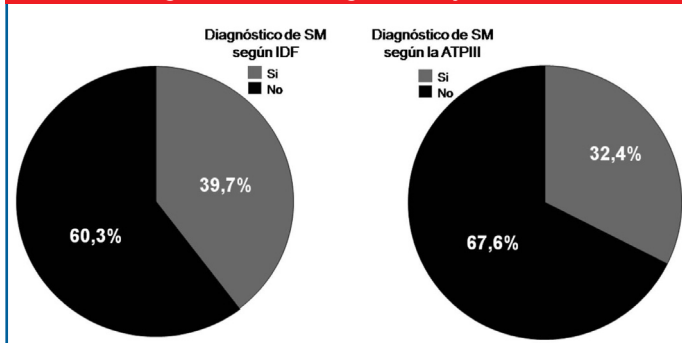


Tabla 2. Prevalencia de SM según Sexo para ambas clasificaciones (IDF y el ATPIII)

	Diagnóstico de Síndrome Metabólico	Masculino		Femenino		Total		$\chi^2$
		n	%	n	%	n	%	
IDF	Presente	23	65,7	31	30,7	54	39,7	13,31 ( $p=0,01$ )
	Ausente	12	34,3	70	69,3	82	60,3	
	<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	<b>101</b>	<b>100</b>	<b>136</b>	<b>100</b>	
ATPIII	Presente	20	57,1	24	23,7	44	32,4	13,23 ( $p=0,01$ )
	Ausente	15	42,9	77	76,3	92	67,6	
	<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	<b>101</b>	<b>100</b>	<b>136</b>	<b>100</b>	

Al considerar las diferentes combinaciones de criterios diagnósticos de SM, las más prevalentes para la clasificación de la IDF fueron: obesidad central + HDL Bajas + HTA con un 75,9% seguida por la combinación de obesidad central + TAG altos + HDL Bajas con un 46,2%. Por otra parte, para la clasificación de la ATPIII la combinación más frecuente fue de obesidad central + HDL Bajas + HTA con un 50% seguida de la presencia de TAG Altos + HDL Bajas + HTA con un 38,6%. (Tabla 3).

Tabla 3. Diagnóstico de SM. Prevalencia de las diferentes combinaciones de criterios diagnósticos según la IDF y el ATPIII

Combinación de Criterios	IDF		ATPIII	
	n	(%)	n	(%)
Obesidad + HDL Bajas + HTA	41	75,9	22	50
Obesidad + TAG Altos + HDL Bajas	25	46,2	16	36,3
Obesidad + TAG Altos + HTA	22	40,7	12	27,2
Obesidad + TAG Altos + HDL Bajas + HTA	19	35,1	10	22,7
Obesidad + Hiperglicemia + HDL Bajas	17	31,4	11	25
Obesidad + Hiperglicemia + HTA	13	24	6	13,6
Obesidad + Hiperglicemia + HTA + HDL Bajas	13	24	6	13,6
Obesidad + Hiperglicemia + TAG Altos + HDL Bajas + HTA	8	14,8	4	9
Obesidad + Hiperglicemia + TAG Altos + HTA	8	14,8	4	9
Obesidad + Hiperglicemia + TAG Altos + HDL Bajas	8	14,8	6	13,6
Obesidad + Hiperglicemia + TAG Altos	8	14,8	6	13,6
TAG Altos + HDL Bajas + HTA	-	-	17	38,6
Hiperglicemia + HTA + HDL Bajas	-	-	8	18,1
Hiperglicemia + TAG Altos + HDL Bajas	-	-	8	18,1
Hiperglicemia + TAG Altos + HDL Bajas + HTA	-	-	6	13,6
Hiperglicemia + TAG Altos + HTA	-	-	6	13,6
<b>Total</b>	<b>182</b>	<b>100</b>	<b>148</b>	<b>100</b>

Con relación a los grupos etarios, la distribución de la prevalencia de SM metabólico según la IDF fue la siguiente: de 18-29 años (16,2%), 30-39 años (28,6%), 40-49 años (69,7%), 50-59 años (56,3%) y de 60 años y más (50%) con un  $\chi^2$  de 25,2 ( $p<0,001$ ), y según el ATPIII fue del 13,5% en grupo de 18-29 años, un 26,2% en los de 30-39 años, un 48,5% en los de 40-49 años, un 43,8% en los de 50-59 años y un 62,5% en el grupo etario de 60 años y más ( $\chi^2:14,92$   $p=0,005$ ). (Tabla 4).

Tabla 4. Prevalencia de SM según Grupo Etario para ambas clasificaciones (IDF y el ATPIII)

Diagnóstico de Síndrome Metabólico		Grupos Etarios										$\chi^2$ (valor de p)		
		18-29		30-39		40-49		50-59		60 y más			Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
IDF	Presente	6	16,2	12	28,5	23	69,6	9	56,2	4	50	54	39,7	25,28 (0,001)
	Ausente	31	83,8	30	71,6	10	30,4	7	43,8	4	50	82	60,3	
	<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>100</b>	<b>42</b>	<b>100</b>	<b>33</b>	<b>100</b>	<b>16</b>	<b>100</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>136</b>	<b>100</b>	
ATPIII	Presente	5	13,5	11	26,1	16	48,4	7	43,7	5	62,5	44	32,4	14,92 (0,005)
	Ausente	32	86,5	31	73,9	17	51,6	9	56,3	3	37,5	92	67,6	
	<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>100</b>	<b>42</b>	<b>100</b>	<b>33</b>	<b>100</b>	<b>16</b>	<b>100</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>136</b>	<b>100</b>	

## Discusión

Los primeros estudios relacionados con el SM fueron realizados hace más de 80 años, cuando, dos médicos, el sueco Eskil Kylin, y el español Gregorio Marañón, de forma casi simultánea publicaron independientemente y en el mismo journal (Zentral-

blatt für Innere Medizin) dos investigaciones bajo títulos similares: Diabetes Mellitus e hipertensión (Hypertonie y Zuckerkrankheit)<sup>22,23</sup>. Un año más tarde, Kylin amplió sus observaciones agregando niveles elevados de ácido úrico a las dos alteraciones anteriores describiendo un "Síndrome de hipertensión-hiperglicemia-hiperuricemia (Hypertoni-Hyperglycemi-Hyperurikemi syndrom) que fueron las primeras consideraciones reales de la existencia de un síndrome de naturaleza metabólica<sup>24</sup>.

En años posteriores, en especial durante la década de los años 70 del siglo XX, se realizaron una serie de investigaciones donde se destacaba la asociación de componentes del síndrome con la Enfermedad Cardiovascular y la Diabetes Mellitus tipo 2<sup>25,26</sup>. Así mismo, varios investigadores hicieron referencia a este síndrome con diferentes denominaciones: "el trisíndrome metabólico"<sup>27</sup>, "síndrome plurimetabólico"<sup>28</sup>, "síndrome de la riqueza"<sup>29</sup>. Pero no fue hasta casi 10 años más tarde, en 1981, que los alemanes Hanefeld y Leonhardt, utilizaron por primera vez el término "síndrome metabólico" (SM)<sup>30</sup>. En 1988, Gerald M. Reaven, después de varios años de investigación, formuló una hipótesis donde expuso el término de Insulino-resistencia (IR) como el factor etiológico común para este grupo de desórdenes, atribuyéndole la denominación de "Síndrome X", en una tentativa de enfatizar sus aspectos desconocidos. Reaven también precisó el riesgo creciente para desarrollar aterosclerosis en individuos con el síndrome, y enfatizó el efecto de los factores genéticos y ambientales (obesidad y actividad física) sobre la insulinoresistencia<sup>31</sup>.

En 1999 un grupo de consulta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una definición de trabajo del Síndrome Metabólico<sup>32</sup>, cuyo aspecto central era la descripción biológica y fisiológica de la resistencia a la insulina. El grupo de pautas también reconoció la enfermedad cardiovascular como el resultado primario del síndrome, recalcando la ausencia de una definición internacional para éste, por lo que propuso un número de criterios que serían utilizados como una definición de trabajo, y que éstos estarían abiertos a posibles cambios en el futuro de acuerdo a la nueva evidencia.

Otro esfuerzo en definir este síndrome fue propuesto dos años más tarde, cuando el National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII) publicó una nueva definición, la cual alcanzó una gran popularidad debido a su sencillez y debido a que sus componentes se podían determinar fácilmente y de manera sistémica en un contexto clínico y de investigación<sup>33</sup>, no obstante, debido a que ésta no consideraba puntos de corte según grupo étnico para el diagnóstico de obesidad central, en el año 2005, la International Diabetes Federation (IDF) constituyó un grupo de consenso formado por miembros de la IDF de todo el mundo y por representantes de distintas organizaciones profesionales, incluidas las que habían propuesto las definiciones previas del síndrome metabólico, cuyo objetivo fue establecer una nueva definición del SM que se pudiera utilizar tanto en el ámbito epidemiológico como en el clínico, y permitiera establecer en las estrategias de modificación del estilo de vida para redu-

cir el riesgo a largo plazo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2. También se identificaron las áreas en las que era necesaria la realización de nuevos estudios, especialmente en lo relativo a la investigación sobre la etiología del SM<sup>34</sup>.

No es de sorprender entonces que la prevalencia del SM varía según la definición usada y la población estudiada<sup>35</sup>, incrementándose con la edad, el peso corporal y la presencia de DM2, donde puede observarse una prevalencia de un 70 a 80 % de los individuos que la padecen<sup>36,37,38</sup>, cifras muy similares (aunque menores) a las obtenidas en ésta investigación en las que se muestra una prevalencia de 89,5% (según IDF) y 78,9% (según el ATPIII) de SM en los pacientes con DM tipo 2. Tradicionalmente el estudio del comportamiento epidemiológico de estas patologías se ha hecho siempre de manera individual, sin considerar que éstas son componentes del complejo que conocemos como SM. Asimismo, la asociación de los factores de riesgo identificados en el SM ha sido muy poco estudiada en poblaciones de origen hispánico, afro-latinoamericano e indígena sud-americana<sup>39</sup>. Sin embargo, los estudios realizados en diversas poblaciones como las indio-americanas de los Estados Unidos de Norteamérica (indios Pima, Navajos), árabes americanos y asiáticos<sup>40,41,42</sup>, han puesto de manifiesto la importancia de conocer la prevalencia del SM en poblaciones de diferentes orígenes étnicos, aclarando que el comportamiento de estas variables es en extremo diferente en cada grupo poblacional considerado, lo que genera, en el caso de una administración de salud responsable, políticas preventivas y curativas diferentes.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la prevalencia general del SM es de un 24% en poblaciones de origen caucásico, la cual aumenta en función de la edad a más del 30% en personas mayores de 50 años y más del 40% en mayores de 60 años<sup>35</sup>. La mayor prevalencia conocida se encuentra en el grupo étnico indio-americano (35%) seguido por los latinos residentes en EUA y por el grupo afro-americano<sup>37</sup>. Al comparar estos valores con los resultados obtenidos en la presente investigación se evidencia que la prevalencia de SM en la etnia Añú (39,7% según los criterios de la IDF y 32,4% según los de la ATPIII) es mayor a la observada en el grupo étnico indio-americano que fue de 35% y en las poblaciones de origen caucásico con un 24%, hecho que explicaría la alta prevalencia de enfermedad cardiovascular en ésta población. Esta alta prevalencia podría deberse a diversos factores, tanto genéticos como ambientales. Por ejemplo, la disminución en la cantidad de actividad física realizada, producto de la occidentalización de estas poblaciones, ya que debido a la mayor disponibilidad de alimentos industrializados ha disminuido la necesidad de realizar largas caminatas para salir a cazar o al hecho de utilizar ahora motores en vez de remos para movilizar sus canoas durante las actividades de pesca.

Así mismo, se evidenció una asociación estadísticamente significativa para la presencia de síndrome metabólico (según IDF - ATPIII) entre el género masculino (65,7% - 57,1%) vs. el femenino (30,7% - 23,7%) observándose un descenso tanto en la prevalencia general como por



género según la IDF y el ATPIII, hecho que explica la influencia de los diferentes puntos de corte establecidos por cada una de estas clasificaciones, principalmente en lo referente a la circunferencia abdominal, hecho que muestra la necesidad de realizar estudios prospectivos en estas poblaciones para establecer los puntos de corte para las mismas de acuerdo al riesgo que aporten los diferentes factores de riesgo.

En relación a la edad, el grupo etario comprendido entre 40-49 años presentó la mayor prevalencia con un 69,6% seguido del comprendido entre 50-59 años con 56,3% según los criterios de la IDF y según el ATPIII el grupo etario con mayor prevalencia de SM fue el de mayor de 60 años con un 62,5% correspondiéndose estos hallazgos a los descritos en la literatura en los cuales se le atribuyen mayor riesgo cardiovascular a la individuos de mayor edad. Sin embargo, estas diferencias sugieren que los criterios de la IDF hacen un diagnóstico en edades más tempranas, posiblemente esto se debe a que la mayor prevalencia de obesidad central (criterio obligatorio para esta clasificación) se encuentra en los grupos etarios más jóvenes y además que necesita solo dos factores de riesgo adicionales para hacer el diagnóstico, a diferencia de el ATPIII, que necesita la presencia de tres o más de cualesquiera de los cinco criterios, los cuales en su mayoría aparecen en etapas más tardías de la vida.

**S**egún los resultados arrojados por este estudio, la prevalencia de Síndrome Metabólico en la población adulta de la etnia Añú de la Laguna de Sinamaica del municipio Páez del Estado Zulia es de las más altas observadas en la mayoría de los estudios epidemiológicos, tanto por los criterios diagnósticos de la IDF como los del ATPIII. Esto se debe a la alta prevalencia de obesidad central, hipertensión arterial y niveles bajos de HDLc, sugiriendo la presencia de factores genéticos que pueden interactuar con los hábitos particulares asociados a la cultura y occidentalización de estos pueblos indígenas.

## Referencias

1. Reaven GM: Banting lecture: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607.
2. 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: 356-359.
3. WHO consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *WHO/NCD/NCS/99.2*; 31-3.
4. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment panel III). Executive summary. NIH Publication 01-3670; May 2001.
5. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005 Brussels. Belgium.
6. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003; 25: 575-581.
7. Welty T, Lee E, Yeh J, et al. Cardiovascular risk factors among American Indians. The Strong Heart Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142(3): 269-287.
8. Diabetes in American Indians and Alaska Natives. NIDDK [en línea] 2001. [fecha de acceso 11 de agosto de 2006]; URL disponible en: [www.niddk.nih.gov](http://www.niddk.nih.gov)
9. Burrows N, Geiss L, et al. Prevalence of diabetes among native Americans and Alaska natives, 1990-1997. *Diabetes Care* 2000; 23:1786-1790.
10. Lindsay R, Cook V, et al. Early excess weight gain of children in the Pima Indian population. *Pediatrics* 2002; 109:e33.
11. Hall P. Ironies and bittersweets. *CMAJ* 1999; 160(9):1315-1316.
12. Schulz L, Bennett P, Ravussin E. Effects of Traditional and Western Environments on Prevalence of Type 2 Diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care* 29:1866-1871, 2006.
13. Eaton S, Eaton S. Paleolithic vs modern diets—selected pathophysiological implications. *Eur J Nutr* 2000;39(2):67-70.
14. Jahn A. Los Aborígenes del Occidente de Venezuela: su historia, etnología y afinidades lingüísticas. Caracas: Lit. y Tip. Del Comercio; 1927.
15. Fundación La Salle de Ciencias Naturales. Instituto Caribe de Antropología y Sociología. Los Aborígenes de Venezuela. Vol. II. Etnología Contemporánea I. Edit. General: Cappens W. Edit. Asistente: Escalante B. Caracas; 1983.
16. Lizarralde R. Los Añú. [en línea]. 2006. [fecha de acceso 20 de julio de 2006]; URL disponible en: [http://www.gobiernoenlinea.ve/venezuela/perfil\\_historia6\\_a.html](http://www.gobiernoenlinea.ve/venezuela/perfil_historia6_a.html)
17. María Luisa Allais. Antropóloga, Asesora INE. Población Indígena de Venezuela según los censos oficiales del 2001. II Encuentro de Demógrafos y Estudiosos de la Población. 24 al 26 de noviembre del 2004.
18. Censo realizado por el Departamento de Estudio Socioantropológico de la Dirección de Cultura de LUZ en conjunto con Corpouzulia, INE y UNICEF. Datos preliminares no publicados oficialmente. 2001.
19. Fernández A. La Relación Cuerpo-Enfermedad en los pobladores Añú de la Laguna de Sinamaica. [Tesis de Grado]. Maracaibo. División de Postgrado Maestría en Antropología Social, Universidad del Zulia; 1999.
20. Drewnowski A, Specter SE. Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. *Am J Clin Nutr* 2004;79:6-16.
21. Dirección Regional de Epidemiología del Estado Zulia. Unidad de Vigilancia Epidemiológica. 2003.
22. The Metabolic Syndrome: A Concept Hard to Define Carlos A. Aguilar-Salinas, a Rosalba Rojas, b Francisco J. Gómez-Pérez, a Roopa Mehta, a Aurora Franco, b Gustavo Olaizb and Juan A. Rulla. Received for publication October 21, 2004; accepted October 21, 2004 (04/126).
23. Kylin E. Hypertonie and Zuckerkrankheit. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1921; 42:873-877.
24. Marañón G. Über Hypertonie and Zuckerkrankheit. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1922; 43:169-176.
25. The metabolic syndrome: a glance at its history Panteleimon A. Sarafidis and Peter M. Nilsson *Journal of Hypertension* 2006, 24:621-626

26. Himsworth HP. Diabetes mellitus. A differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936; 1:127-13.
27. Vague J. La differentiation sexuelle. Facteur determinant des formes de l'obésité. *Presse Med* 1947; 55:339-341.
28. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and Eric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4:20-34
29. Camus JP. Goutte, diabète, hyperlipémie: un trisyndrome métabolique. *Rev Rhum* 1966; 33:10-15.
30. Avogaro P, Crepaldi G. Plurimetabolic syndrome. *Acta Diabetol Lat* 1967; 4:572-580.
31. Mehnert H, Kuhlmann H. Hypertonie und Diabetes Mellitus. *Dtsch Med* 1968; 19:567-571.
32. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
33. Alexander SM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM: NSEP-Defined metabolic syndrome, diabetes, and the prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes Care*. 2003; 52: 1210-1214.
34. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9:236-252.
35. Alexander SM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM: NSEP-Defined metabolic syndrome, diabetes, and the prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes Care*. 2003; 52: 1210-1214.
36. Linda AJ, Morton BB, Qian ZH, William HH. The Prevalence of the Metabolic Syndrome Among Arab Americans. *Diabetes Care*. 2004; 27: 234-238.
37. Trejo GJ. Epidemiología del síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2: ¿El diluvio que viene? *Arch Cardiol Mex*. 2004; 74: 267-270.
38. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M. et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320:702-6.
39. Lozano AR, Escamilla CJ, Escobedo PJ, López CM. Tendencia de la mortalidad por cardiopatía isquémica en México de 1950 a 1985. *Salud Pública Mex*. 1990; 32: 405-415.
40. Helaine ER. Metabolic Syndrome in American Indians. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1246-1247.
41. Aschner 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.
42. Helaine E. Resnick, PHD, MPH1, Kristina Jones, MPH1, Giacomo Ruotolo, MD, PHD1, Arvind K. Jain, MS1, Jeffrey Henderson, MD2, Weiquan Lu, MD1 and Barbara V. Howard, PHD1 Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Disease in Nondiabetic American Indians *Diabetes Care* 26:861-867, 2005.

# Diabetes Internacional



**Diabetes Internacional es una revista científica que publica las investigaciones en Nefropatía, disfunción endotelial, cirugía, trastornos psíquicos, patología cardiovascular, retinopatía, nuevas insulinas, fármacos antidiabéticos en proceso de investigación básica y clínica, de nuestro país y América Latina, así como la investigación en otras ciencias básicas como Bioquímica, Fisiología, Fisiopatología e Inmunología en el área de diabetes.**

**E-mail: [diabetesinternacional@gmail.com](mailto:diabetesinternacional@gmail.com)**

**[www.diabetesinternacional.com](http://www.diabetesinternacional.com)**



# Efecto de los ácidos grasos poliinsaturados (omega 3) sobre la agregación plaquetaria

## Effects of polyunsaturated fatty acids (omega-3) on the platelet aggregation

<sup>1</sup>José, Ayala; <sup>2</sup>Cristina, López; <sup>3</sup>Azueg, Hong; <sup>4</sup>Carlos, Oberto; <sup>5</sup>Alberto, Paiva; <sup>6</sup>Mary, Lares  
<sup>1,2,3,4,5</sup>Departamento de Medicina Interna del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo.

Dirección de correspondencia: Dra. Mary Lares Amaiz, Escuela de Nutrición y Dietética.  
 Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.  
 Apartado de Correo 47114, Ciudad Universitaria. Caracas-Venezuela. Teléfono (58 212) 605 06 07  
 e-mail: marylares@hotmail.com

Recibido:23/03/2009 Aceptado: 25/04/2009

### Resumen

E

xisten evidencias de que el consumo de pescados que contengan Omega 3, aportan protección cardiovascular. La American Heart Association (AHA) recomienda el consumo de 1 g/día de Omega 3 para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. Los ácidos eicosapentanoico y docosahexanoico poseen estructura química similar al ácido araquidónico; se propone que se incorporan a la membrana plaquetaria, compitiendo con el ácido araquidónico como sustrato de la ciclooxigenasa, disminuyendo la agregación plaquetaria. Conociendo el ciclo vital del trombocito, se realiza este ensayo de cohorte, longitudinal, con una muestra seleccionada de 30 individuos, para evaluar el efecto de los ácidos grasos Omega 3 en la agregación plaquetaria, in vitro, a los 7 días de tratamiento. Se aplicó el método turbimétrico de Born, utilizando ADP, colágeno y epinefrina. Se observó disminución estadísticamente significativa de la agregación plaquetaria en  $14,3 \pm 3,5\%$  para ADP,  $8,78 \pm 2,83\%$  para colágeno y de  $10,87 \pm 3,11\%$  para epinefrina. Se concluye que 1g. diario de ácidos grasos Omega 3, disminuye la agregación plaquetaria, dependiente de ADP, colágeno y epinefrina, con sólo una semana de tratamiento. Es un medicamento seguro sin efectos adversos de importancia.

**Palabras claves:** Omega 3, antiagregación plaquetaria, protección cardiovascular

### Abstract

T

here is evidence that fish consumption containing Omega-3, offers cardiovascular protection. The American Heart Association (AHA) recommends to consume 1g/day Omega-3 to reduce the risk of cardiovascular events. Eicosapentanoic and docosahexanoic acids have a chemical structure similar to araquidonic acid; it is supposed that they join the platelet membrane, competing with araquidonic acid as cyclooxygenase substrate, reducing platelet aggregation. This prospective-longitudinal study, with a sample of 30 selected individuals, was carried out knowing the turnover of the thrombocyte. It was intended to evaluate the effect of Omega-3 fatty acids on platelet aggregation, in vitro, over a 7-days period of treatment. Turbimetric method of Born using ADP, collagen and epinephrine was used. A significantly statistical decrease on the platelet aggregation of  $14.3 \pm 3.5\%$  for ADP,  $8.78 \pm 2.83\%$  for collagen and  $10.87 \pm 3.11\%$  for epinephrine was observed. In conclusion, 1g of Omega-3 fatty acids taken daily diminishes, in a 7-days treatment, platelet aggregation, dependent on ADP, collagen and epinephrine. It is a safe medication with no significant adverse events.

**Key words:** Omega-3, platelet anti-aggregation, cardiovascular protection

La enfermedad coronaria es una de las principales causas de mortalidad en el mundo. En los países industrializados, casi 900.000 personas sufren un infarto agudo de miocardio, de las cuales mueren más de 250.000 cada año<sup>1</sup>. En Venezuela, para el año 2005, 24.353 personas fallecieron por enfermedades cardiovasculares, representando la primera causa de muerte (20,73%)<sup>2</sup>.

Hoy en día, las enfermedades cardiovasculares son un grave problema de salud pública mundial, de allí los numerosos esfuerzos que se llevan a cabo para establecer factores de riesgo de enfermedad coronaria, identificarlos de manera precoz y realizar intervenciones terapéuticas apropiadas. La intervención terapéutica debe estar dirigida a cambios radicales en el estilo de vida y control de los factores de riesgo modificables.

La hipertensión arterial es un factor de riesgo silencioso y su prevalencia crece de forma mantenida. Es un problema de salud pública mundial y cada vez hay más pacientes hipertensos con tratamiento no óptimo. La hipertensión arterial aumenta el riesgo de sufrir un evento cardiovascular de 3 a 4 veces, y más si está asociada con presión de pulso aumentada<sup>3</sup>.

El tabaquismo es un factor de riesgo modificable responsable de más de 400.000 muertes anuales. Los consumidores de 20 cigarrillos al día, tienen un riesgo de cardiopatía isquémica de 3 a 4 veces mayor. Con tan sólo fumar de 1 a 4 cigarrillos diarios aumenta el riesgo en 1,72 veces. Actúa de forma sinérgica con los anticonceptivos orales para predisponer a la aparición de trombosis venosa profunda, ejerce efectos adversos sobre la hemostasia y la inflamación, aumentando la concentración de proteína c reactiva, fibrinógeno, homocisteína y de moléculas de adherencia intercelular soluble (ICAM-1). Se asocia a agregación plaquetaria espontánea y biosíntesis disfuncional de óxido nítrico<sup>3</sup>.

La obesidad, como variable independiente, actualmente se discute si es o no un factor de riesgo cardiovascular. Más bien su riesgo se atribuye a la asociación con dislipidemia, resistencia periférica a la insulina, entre otros. Sin embargo, es bien aceptado el cálculo de la relación cintura-cadera, como predictor de riesgo de cardiopatía isquémica. Un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor de 30 duplica la probabilidad de que un evento cardiovascular ocurra. El sedentarismo es considerado factor de riesgo independiente del IMC; se ha demostrado que el realizar un ejercicio moderado, tres días a la semana, disminuye la proteína c reactiva, mejora la función endotelial disminuyendo la viscosidad plasmática, la concentración de dímero D y de activador del plasminógeno.

La dislipidemia es un factor de riesgo cardiovascular ampliamente estudiado quedando clara la relación directa

entre la aterosclerosis, la hipercolesterolemia y muerte por cardiopatía isquémica<sup>3</sup>.

En definitiva, la enfermedad cardiovascular es una de las causas más frecuente de muerte en el mundo y deben asumirse medidas preventivas a edades tempranas, con intervención constante y determinante de los factores de riesgo cardiovascular en la práctica diaria.

Existen evidencias de que el consumo de pescado, ricos en ácidos grasos omega 3, aporta protección frente a la cardiopatía isquémica, enfermedad arterial coronaria y muerte súbita cardíaca. Aunque el pescado aporta una serie de características nutricionales importantes, es probable que el principal beneficio cardiovascular se deba a su contenido en ácidos grasos omega 3<sup>4</sup>.

Los ácidos grasos omega 3 que se encuentran en el pescado azul, como por ejemplo el salmón, son el ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA). El consumo de pescado de especies ricas en ácidos grasos Omega 3, aporta protección frente a la cardiopatía isquémica relacionado directamente con la mortalidad por enfermedad arterial coronaria y muerte súbita cardíaca, que afectan un 52% menos a los varones que consumen pescado al menos 1 vez a la semana comparados con los que no consumen. El consumo de 5,5 g al mes de ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico, que equivale a una ración de pescado, se asoció a una reducción del 50% de muerte súbita<sup>5</sup>.

Los ensayos clínicos han apoyado las evidencias de que una ingesta importante de pescado puede ser un beneficio para los enfermos cardiovasculares. En el ensayo GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio) sobre prevención secundaria, se consiguió reducir el riesgo de muerte súbita y cardiovascular en un 45% y 30% respectivamente. La mortalidad total y por muerte súbita se redujo tras 3 y 4 meses de tratamiento, respectivamente<sup>6</sup>.

Bucher et al., 2002, en un estudio al azar, doble ciego, utilizó 4 g diarios de omega 3 y no observó los beneficios cardiovasculares hallados con la dosis máxima de 1 g/día. Este efecto se presume que este hallazgo fue secundario a una respuesta proinflamatoria inducida por peroxidación, dosis-dependiente<sup>4</sup>.

Se han propuestos diferentes teorías que explican la protección cardiovascular con el consumo de ácidos grasos omega 3, tomando en cuenta el metabolismo celular de los ácidos grasos poliinsaturados. La membrana celular es una barrera con permeabilidad sumamente selectiva y está implicada en el proceso de transformación de energía. Controla el flujo de información entre células y contiene los receptores que son sensibles a estímulos externos<sup>6,7</sup>.

La membrana de la célula consiste en una doble capa de fosfolípidos que contienen ácidos grasos poliinsaturados, tanto omega 6 como omega 3 y ácido araquidónico. Estos ácidos grasos poliinsaturados son los precursores de los también llamados eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), que se comportan como hormonas locales por su actuación sobre la regulación

de la célula. Por la vía de estos eicosanoides, los ácidos grasos poliinsaturados están implicados en procesos como la inflamación, inmunoregulación, la modulación de la transmisión sináptica, la regulación de flujo de sangre y el transporte iónico<sup>3,6</sup>.

El ácido araquidónico es el principal precursor de eicosanoides, entre lo más importantes se encuentran la prostaglandina  $E_2$  y el tromboxano  $A_2$ , ambos potentes vasoconstrictores. Su estructura química consiste en una cadena de carbonos unidos con enlaces covalentes simples y dobles<sup>7</sup>.

El EPA y el DHA poseen estructura química similar al ácido araquidónico y también son precursores de eicosanoides, pero con un perfil menos activo<sup>5</sup>. Es así como se propone que el EPA se incorpora a los fosfolípidos de las membranas celulares y compite con el ácido araquidónico como sustrato de la ciclooxigenasa (COX). El producto de la oxigenación del ácido eicosapentanoico es el Tromboxano  $A_3$ , que carece de los efectos de activación plaquetaria y vasoconstricción del Tromboxano  $A_2$ <sup>3</sup>.

Considerando esto, se han realizado diversos estudios en la búsqueda de la causa de la protección cardiovascular de los ácidos grasos omega 3. Según Nilsen et al., 2001<sup>8</sup>, se han determinado modificaciones en la cifras de tensión arterial con el uso de omega 3, con efecto dosis-dependiente, así como se presume vasodilatación dependiente del endotelio, protección contra arritmias ventriculares, reducción de re-estenosis en pacientes post-angioplastia y efecto antiagregante plaquetario<sup>8</sup>.

Woodman en el 2003<sup>9</sup>, estudiaron los efectos en la agregación plaquetaria, de manera independiente, con DHA y EPA, a dosis de 4 g diarios para cada ácido graso poliinsaturado, durante 6 semanas de tratamiento, en pacientes diabéticos y/o hipertensos. Se obtuvo la inhibición de la agregación plaquetaria con mayor eficiencia con el ácido DHA. Estos investigadores proponen, basados en otros ensayos in vitro, que la actividad del DHA se basa en la inhibición total de la COX, impidiendo la formación de tromboxano  $A_2$ . Por otro lado, la actividad del EPA esta basada, principalmente, en la síntesis de tromboxano  $A_3$ . En vista de esto concluyen que la actividad de ambos ácidos grasos poliinsaturados en la agregación plaquetaria, se produce de manera sinérgica<sup>9</sup>. Sin embargo, a pesar de lograr hallazgos positivos como agente antiagregante, que pudiera explicar la protección cardiovascular del Omega 3, la dosis utilizada es 4 veces mayor que la dosis recomendada en el estudio GISSI y aceptada como recomendación de la AHA (1 g/día).

Posteriormente, Dinn en el 2007 realiza un ensayo basándose en las recomendaciones de la AHA con dosis de 1 g/día de Omega 3, DHA y EPA, durante 4 semanas de tratamiento. En esta oportunidad se estudió el efecto en la agregación plaquetaria como causa de la reducción del riesgo cardiovascular en individuos sanos. Se midió la agregación plaquetaria a la cuarta semana de tratamiento, así como niveles de ácido araquidónico. Se demostró la capacidad antiagregante del Omega 3 a estas dosis, con reversibilidad a las 4 semanas; así como disminución de

los niveles de ácido araquidónico. Este último hallazgo, apoyaría la hipótesis de que los ácidos grasos poliinsaturados Omega 3 compiten con el ácido araquidónico, como sustrato de la ciclooxigenasa<sup>10</sup>.

La agregación plaquetaria puede ser medida in vitro a través del cálculo de la densidad óptica con la aplicación del método turbidimétrico de Born. Estas mediciones pueden ser determinadas gracias a que son ampliamente conocidas las características histológicas de las plaquetas y el proceso de activación, adhesión y agregación de las mismas. Este método ha demostrado ser útil en el estudio de drogas antiagregantes<sup>11,12</sup>.

Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos liberados a la sangre a partir de los megacariocitos de la médula ósea que circulan durante una media de 7 a 10 días. Carecen de núcleos y por tanto de capacidad de sintetizar nuevas proteínas.

Cuando existe lesión de la íntima vascular, se exponen sustancias subendoteliales trombogénicas que las plaquetas reconocen y se adhieren. Esta adhesión provoca la formación de una capa de plaquetas sobre la superficie vascular mediado por el factor de von Willebrand. Este, es sintetizado por las células endoteliales y por los megacariocitos. El receptor del factor de von Willebrand de la membrana plaquetaria, se localiza en la glicoproteína Gp Ib que forma parte del complejo Gp Ib/IX-V. La adhesión plaquetaria es facilitada por la fijación directa al colágeno subendotelial, por medio de receptores de colágeno específicos de la membrana plaquetaria. Posteriormente, se generan señales intracelulares que conducen a la activación plaquetaria y de receptores integrina para reforzar la adhesión inicial<sup>12,13</sup>.

Después de adherirse, las plaquetas se activan debido al efecto combinado de diversos agonistas, los cuales se fijan a sus receptores de membrana respectivos en las plaquetas adheridas y dan lugar a la transmisión de señales intracelulares activadoras. Las plaquetas activadas sufren una reacción de liberación, durante la cual secretan componentes prealmacenados en sus gránulos citoplasmáticos: ADP, ATP, serotonina, fibrinógeno, factor von Willebrand, trombospondina, fibronectina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante alfa y beta y factor IV plaquetario. Simultáneamente, las plaquetas activadas sintetizan de novo y liberan Tromboxano  $A_2$ , que es el principal producto del metabolismo del ácido araquidónico por la vía de la ciclooxigenasa.

Los productos de la reacción de liberación plaquetaria, incluidos los componentes de los gránulos de secreción y tromboxano  $A_2$ , median la fase final de la activación plaquetaria y la agregación plaquetaria. Durante la agregación plaquetaria, se reclutan nuevas plaquetas de la circulación hacia el lugar de lesión vascular, dando lugar a la formación de un trombo plaquetario oclusivo. El tapón plaquetario es anclado y estabilizado por la red de fibrina que se forma simultáneamente en la cascada de la coagulación. Por otro lado, el factor de von Willebrand puede sustituir al fibrinógeno como ligando de la agregación. Se une a receptores específicos de la membrana plaquetaria

localizado en el complejo integrina Gp IIb/IIIa. Las integrinas están ampliamente distribuidas por las superficies de las células y contienen una subunidad alfa y otra beta. A menudo una integrina determinada puede unirse a más de un ligando; por tanto, la Gp IIb/IIIa plaquetaria puede reconocer tanto al fibrinógeno como al factor de von Willebrand, así como algunas proteínas adhesivas<sup>11</sup>.

El complejo Gp IIb/IIIa es el receptor más abundante de la superficie plaquetaria. Su subunidad alfa (Gp IIb) se expresa específicamente en las plaquetas, pero su subunidad beta (Gp IIIa) es compartida por otras integrinas, incluidos algunos receptores de las células vasculares. Los complejos heterodiméricos Gp IIb/IIIa fijadores de ligandos no están expuestos normalmente en su forma activa en la superficie de las plaquetas circulantes inactivas. Sin embargo, la activación plaquetaria convierte Gp IIb/IIIa en receptores competentes a través de vías específicas de transducción de señales, lo que permite a la Gp IIb/IIIa unirse al fibrinógeno y al factor de von Willebrand. Para que se acoplen estas proteínas adhesivas, es necesario que contengan la secuencia tripeptídica específica Arg-Gli-Asp (RGD)<sup>3,12</sup>.

En el reconocimiento del fibrinógeno y otros ligandos por el complejo Gp IIb/IIIa activo, participa la secuencia tripeptídica RGD (localizada en las posiciones 95-97 y 572-574 de cada una de las dos cadenas A-alfa del fibrinógeno). Cuando dos plaquetas activadas con receptores Gp IIb/IIIa activados se acoplan a la misma molécula de fibrinógeno, se crea un puente de fibrinógeno entre ambas plaquetas. Dado que la superficie de cada plaqueta posee alrededor de 50000 receptores de Gp IIb/IIIa fijadores de fibrinógeno, el reclutamiento de numerosas plaquetas activadas en la zona de lesión vascular puede formar rápidamente un conglomerado oclusivo, gracias a una densa red de puentes de fibrinógeno intercelulares. Además de secuencias RGD, las cadenas gamma del fibrinógeno contienen también una secuencia de 12 aminoácidos (dodecapéptido HHLGGAKQAGDV) que también muestra capacidad de fijarse al receptor Gp IIb/IIIa plaquetario<sup>5</sup>. Estos mecanismos mediadores de la agregación plaquetaria a través de la fijación de ligandos a receptores Gp IIb/IIIa activados de la membrana plaquetaria, han servido como objetivo para el desarrollo de tratamientos antiagregantes con antagonistas de Gp IIb/IIIa<sup>6</sup>.

Se puede determinar *in vitro* la agregación plaquetaria con el método turbidimétrico de Born, que evalúa la diferencia de densidad óptica que existe entre el plasma rico en plaquetas (PRP) y el plasma pobre en plaquetas (PPP). En este método, se toman como valores de referencia de agregación plaquetaria normal los siguientes: adrenalina de un 40 a 80%, ADP de 60 a 80%, colágeno de 60 a 80% y ristocetina de 70 a 90%<sup>11</sup>.

Se utilizan diferentes agonistas de la agregación como lo son el ADP, el colágeno, la ristocetina y la adrenalina. Se ha aceptado para la interpretación de los parámetros de la agregación plaquetaria, la teoría que propone la secuencia evolutiva del proceso, en dos fases distintas. La primera mediada por una gran variedad de estímulos agregantes, entre los cuales se incluyen inductores fisiológicos como

ADP, colágeno, adrenalina y trombina. Como consecuencia de esta reacción inicial, que afecta la membrana, se produce inevitablemente liberación del ADP endoplasmático, el cual, mediante su efecto característico, es el responsable de la segunda fase de aglutinación, esta vez irreversible y de fácil reconocimiento a simple vista<sup>7</sup>.

Es necesario recordar que las plaquetas se forman por fragmentación de células gigantes denominadas megacariocitos que, en el adulto, se encuentran sobre todo en la médula ósea, donde se forman, y en la sangre periférica. En este megacariocito, formador de plaquetas, los gránulos forman pequeños grupos en el citoplasma, en especial en la periferia, donde también se distinguen evaginaciones similares a pseudópodos. Finalmente, las plaquetas se forman cuando los pseudópodos se extienden entre las células endoteliales de los pequeños vasos sanguíneos de la médula ósea, donde se separan y son arrastradas por el torrente sanguíneo. Este proceso de maduración y liberación de plaquetas, dura aproximadamente entre 7 a 10 días. Las plaquetas circulantes poseen una vida media adicional de 7 a 10 días lo cual fue considerado para la evaluar el efecto de los ácidos grasos omega 3 sobre la agregación plaquetaria<sup>11</sup>.

Dadas las evidencias obtenidas, la AHA (American Heart Association) ha recomendado suplementos de EPA más DHA en dosis hasta de 1 g/d, como opción para reducir el riesgo de los pacientes con enfermedad arterial coronaria<sup>3</sup>.

### Objetivo

Evaluar el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados (Omega 3), a los 7 días, en la agregación plaquetaria *in vitro*.

### Población y métodos

**S**e seleccionaron 30 individuos, mayores de edad, y menores de 50 años tanto de sexo masculino como femenino. El método de selección fue a través de un estudio de cohorte, prospectivo, longitudinal, controlado realizando una encuesta sobre factores de riesgo Cardiovascular de la Consulta de Medicina Interna y en Laboratorio de Investigaciones Endocrinológicas del Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo", previo consentimiento escrito del paciente y aprobación del comité de bioética de la institución, en el lapso comprendido entre junio a octubre 2007.

Para la selección de los pacientes se utilizaron los siguientes criterios:

**Criterios de inclusión:** Individuos sanos mayores de 18 años, tanto del sexo femenino como masculino y con factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial controlada, obesidad y tabaquismo.

**Criterios de exclusión:** Uso de aspirina, warfarina, clopidogrel, antiinflamatorios no esteroideos. Hipersensibilidad a los productos del mar. Uso de estatinas, fibratos y ezetimiba. Cardiopatía isquémica. Trastornos del ritmo. Diabetes Mellitus. Mujeres embarazadas. Enfermedades virales. Trastornos de coagulación. Enfermedad renal crónica. Enfermedad hemato-oncológicas. Trombocitopenias de cualquier origen y Enfermedades autoinmunes

### El estudio fue realizado en tres fases:

En la primera fase del estudio se procedió a incorporar en una encuesta de elaboración propia los datos que incluyeron: Historia clínica, determinación de IMC, Hematología completa: con registro de volumen plaquetario, índices hematimétricos y recuento diferencial de glóbulos blancos, Pruebas de coagulación: tiempo de protrombina (PT), tiempo parcial de tromboplastina (PTT) y fibrinógeno. Así como evaluación nutricional.

En la segunda fase del estudio, se realizó la evaluación nutricional previa con modificaciones pertinentes en la dieta, indicando en todos los individuos un régimen alimenticio similar, sin consumo de pescado azul ni alimentos ricos en vitamina K.

En la tercera fase del estudio, cada uno de los individuos fue citado al laboratorio en la mañana, en ayuno de 12 horas, absteniéndose de fumar, ingerir medicamentos o bebidas alcohólicas, para la determinación de la agregación plaquetaria basal (DIA 0) y a los 7 días de tratamiento con Omega - 3 (DIA 7).

Las muestras de sangre fueron extraídas por punción de la vena antecubital, sin uso de torniquete; almacenadas en tubos de plástico que contienen citrato de sodio al 3,8%, en relación: 9 partes de sangre /1 parte de anticoagulante. Posteriormente, las muestras fueron centrifugadas durante 10 minutos a 1.000 rpm y se obtuvo plasma rico en plaquetas (PRP). El remanente fue centrifugado a 2.000 rpm, obteniéndose el plasma pobre en plaquetas (PPP). El tiempo máximo transcurrido entre la toma de la muestra y la determinación de la agregación fue de 45 minutos.

La agregación plaquetaria realizada mediante la aplicación del método turbidimétrico de Born<sup>14</sup>, y según metodología descrita por Lares y col., 200<sup>15</sup> y Obregón y col., 200<sup>16</sup> utilizando el agregómetro dual Marca Chrono-Log® 440.

**Administración del medicamento:** Administración oral diaria de 1g de ácidos grasos polinsaturados-Omega 3 (Ácidos Eicosapentanoico y Docosahexaenoico).

2 cápsulas blandas:

- 200 mg Acido Docosahexanoico

- 300 mg Acido Eicosapentanoico

En total: 400 mg de DHA + 600 mg de EPA =1000 mg de Omega 3

Se organizaron las dosis diarias en bolsas individuales (2 cápsulas blandas). Se entregó tratamiento completo a cada paciente, debidamente rotulado y se realizó contacto telefónico diario, para asegurar la toma diaria del medicamento y registrar efectos adversos.

## Resultados

### Diseño Estadístico

Se realizó prueba T de Student pareada de dos colas para comparar la agregación plaquetaria en los días 0 y 7, en el grupo de estudio. Todos los resultados fueron expresados como media  $\pm$  desviación standard. Una probabilidad  $< 0,05$  fue considerada significativa. Además se aplicó métodos de inferencia estadística y correlación de Pearson. Se utilizó el software SPSS® versión 13,0 for Windows y Microsoft Excel 2002.

**E**n la tabla 1, se observan las características clínicas basales, donde se incluyeron 30 individuos: 21 mujeres (70%) y 9 hombres (30%), con un promedio de edad de  $35,3 \pm 14,1$  años.

Las características hematológicas y de coagulación se observan en la tabla 2. En la tabla 3 se aprecian los valores de agregación plaquetaria basal y posterior al tratamiento por una semana de 1 g diario de Omega donde se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

Sin embargo, se observó que la variación en la dispersión de los datos entre la muestra basal y las muestras al séptimo día aumentó. Este fenómeno se destaca en el Grafico 1. Entonces se realizó inferencia estadística entre la agregación plaquetaria y el sexo, así como con el recuento y volumen plaquetario. De esta manera se intenta determinar factores que influirían en el estudio de agregación plaquetaria, y el uso de ácidos grasos Omega 3. Sin embargo, en cuanto al sexo, como se observa en la tabla 4, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ).entre los grupos; ni en la muestra basal, ni posterior a la administración de Omega 3, de modo tal que pudieran modificar los resultados obtenidos

Al realizar correlación de Pearson con las variables, como recuento y volumen plaquetario, que se indica en las tablas 5 y 6, se observa que no hubo correlación positiva ni negativa en el comportamiento de la agregación plaquetaria con administración de ácidos grasos Omega 3.

Con respecto a los efectos secundarios de los ácidos grasos Omega 3 se observó una incidencia total de 23,33%, presentándose como efecto adverso más frecuente el reflujo gástrico y el sabor a pescado. Fueron poco frecuentes los eventos hemorrágicos, y se caracterizó solo por eventos menores como equimosis espontáneas con auto-resolución. Estos datos se observan en la tabla 7.

**Tabla 1. Características clínicas basales de la muestra**

Características	Grupo estudio (n=30) x ± s
Edad (años)	35,3 ± 14,1
Sexo (%)	
Masculino	30
Femenino	70
Peso (kg)	75,13 ± 16,01
Talla (m)	1,65 ± 0,08
Índice de masa corporal (kg · m <sup>-2</sup> )	27,54 ± 4,37
Presión arterial sistólica (mmHg)	113,97 ± 9,92
Presión arterial diastólica (mmHg)	72,1 ± 9
Obesidad (%)	20
Hipertensión arterial (%)	20
Hábitos tabáquicos (paquete/año)	0,87 ± 2,84

**Tabla 2. Características hematológicas y de coagulación basales de la muestra**

Características	Grupo estudio (n=30) x ± s
Recuento plaquetario (mm <sup>3</sup> )	276733 ± 50906
Volumen plaquetario (fL)	8,32 ± 0,73
Glóbulos Blancos (mm <sup>3</sup> )	6997 ± 1761
Neutrófilos (%)	55,67 ± 7,75
Linfocitos (%)	32,89 ± 6,49
Hemoglobina (g/dl)	14,29 ± 1,16
Hematocrito (%)	42,38 ± 3,3
PT (razón)	1,01 ± 0,25
PTT (diferencia)	2,74 ± 2,19
Fibrinógeno (mg%)	303,3 ± 65,49

**Tabla 3. Comparación de la agregación plaquetaria luego de una semana de tratamiento con 1 g diario de Ácidos Grasos Omega 3**

Reactivo	Basal	A los 7 días	P
ADP (%)	76,72 ± 12,78	62,38 ± 20,85	0,0018
Colágeno (%)	78,67 ± 11,98	69,89 ± 16,71	0,018
Epinefrina (%)	69,52 ± 17,05	58,66 ± 24,93	0,0185

Nivel de significancia p < 0,05

**Tabla 4. Agregación Plaquetaria, según sexo, antes y después de una semana de tratamiento con 1 g diario de Ácidos Grasos Omega 3**

Reactivo	Masculino	Femenino	P
<b>ADP (%)</b>			
Basal	73,06 ± 11,16	78,29 ± 13,35	0,1562
A los 7 días	55,14 ± 14,85	64,40 ± 22,61	0,1352
<b>Colágeno (%)</b>			
Basal	77,92 ± 10,10	78,99 ± 12,93	0,4134
A los 7 días	68,19 ± 9,75	69,43 ± 18,94	0,4276
<b>Epinefrina (%)</b>			
Basal	66,39 ± 9,99	70,87 ± 19,38	0,2597
A los 7 días	53,02 ± 21,7	60,12 ± 25,81	0,2384

Nivel de significancia p < 0,05

**Tabla 5. Correlación entre el recuento plaquetario y la disminución en la agregación plaquetaria posterior al tratamiento durante una semana con 1 g diario de Ácidos Grasos Omega 3**

Reactivo	Recuento plaquetario (mm <sup>3</sup> )	R
	272308 ± 37066	
ADP (%)	14,3 ± 3,5	-0,119
Colágeno (%)	8,78 ± 2,83	0,08
Epinefrina (%)	10,87 ± 3,11	-0,34

Correlación significativa: 0,7 < r < 1 ó -1 < r < -0,7

**Tabla 6. Correlación entre el volumen plaquetario y la disminución en la agregación plaquetaria posterior al tratamiento durante una semana con 1 g diario de Ácidos Grasos Omega 3**

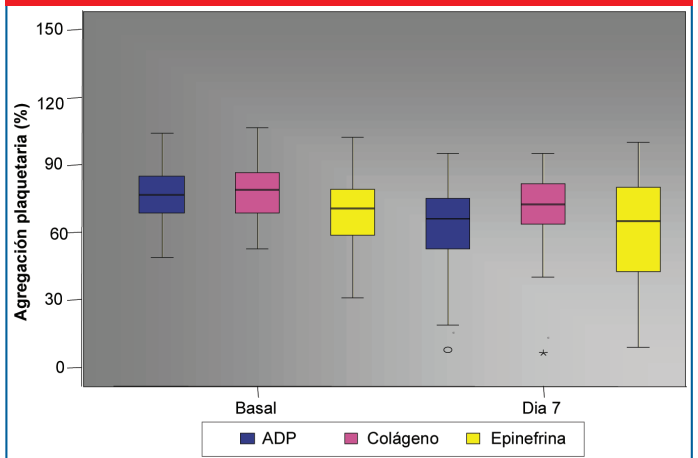
Reactivo	Volumen plaquetario (fl)	R
	8,4 ± 0,82	
ADP (%)	14,3 ± 3,5	-0,354
Colágeno (%)	8,78 ± 2,83	-0,234
Epinefrina (%)	10,87 ± 3,11	-0,21

Correlación significativa: 0,7 < r < 1 ó -1 < r < -0,7

**Tabla 7. Efectos adversos después de una semana de tratamiento con 1 g diario de Ácidos Grasos Omega 3**

Efecto adverso	Frecuencia (%)
Reflujo gástrico	4(13,3)
Equimosis	2(6,67)
Hipersensibilidad	1(3,33)
Cefalea	1(3,33)

**Gráfico 1. Diferencia en la agregación plaquetaria luego de una semana con tratamiento con 1 g diario de Ácidos Grasos Omega 3**





**M**últiples estudios han sido realizados en la búsqueda de evaluar y comprender la protección cardiovascular lograda con el uso de ácidos grasos poliinsaturados Omega 3. La AHA (American Heart Association) actualmente recomienda una dosis de 1 g/día de suplementos contentivos de EPA y DHA, basado, principalmente, en el estudio GISSI – Prevenzione.

Se han estudiados diferentes mecanismos de acción probables que expliquen los efectos beneficiosos cardiovasculares de los ácidos grasos Omega 3<sup>17-21</sup>, pero han sido utilizadas diversas dosis, incluso mayores a las actualmente recomendadas por la AHA. Son pocos los reportes de estudios que, específicamente, evalúen algún mecanismo que reduzca el riesgo cardiovascular a la dosis de 1 g/día.

Sólo Dinn et al.,<sup>10</sup> realizaron un ensayo para evaluar la disminución de la agregación plaquetaria con la dosis actualmente recomendada por la AHA, resultando disminución de aproximadamente el 8,8%. Incluso evaluaron los niveles de ácidos grasos séricos, incluyendo ácido araquidónico, y se observó disminución de estos valores posterior al tratamiento con Omega 3; que de alguna manera explicaría el mecanismo de acción antiplaquetario de los ácidos grasos DHA y EPA.

Este estudio se realizó, apoyado en las evidencias obtenidas a través de los diferentes resultados de estudios en reducción de riesgo cardiovascular, y el efecto específico en la agregación plaquetaria. Sin embargo, a pesar de la demostrada disminución en la agregación plaquetaria de manera sinérgica entre DHA y EPA, tomando en cuenta el mecanismo de acción de modificación de fosfolípidos de membrana del trombocito, y considerando que el tiempo de vida de este último es de aproximadamente 7 – 10 días; hacía necesario el estudio de este probable efecto antiplaquetario, como protector cardiovascular, previo a la apoptosis plaquetaria.

Se obtienen resultados concordantes con los hallazgos de otros estudios (Woodman et al.,<sup>9</sup> Dinn et al.<sup>10</sup>), que evidencian la eficacia antiplaquetaria de los ácidos grasos Omega 3, pero para este estudio, con dosis más bajas, aprobadas como de protección cardiovascular (1 g/día) y en menos tiempo.

Si bien estos resultados son alentadores en la búsqueda de mejorar la prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular isquémica, llama la atención la heterogeneidad de nuestros resultados.

En estudios previos de protección cardiovascular (GISSI<sup>6</sup>, Bucher et al.,<sup>4</sup>) incluidos los estudios de efecto antiplaquetario, la variabilidad de los resultados han sido explicados como dosis-dependientes. Sin embargo, al mantener una dosis única aceptada, como en nuestro caso, se mantiene

esta tendencia de heterogeneidad de respuesta entre la población, que se evidencia al observar la dispersión de los datos posterior a la administración de tratamiento.

Igualmente se evidenció, en nuestro trabajo, que si bien existió antiagregación plaquetaria mediada por los 3 reactivos (ADP, colágeno y epinefrina), hubo mayor potencia antiplaquetaria al estimular los trombocitos con ADP. Esto pudiera ser explicado por el mecanismo de acción propuesto para los ácidos grasos Omega 3 en las plaquetas, que al modificar los fosfolípidos de membrana y competir con el ácido araquidónico como sustrato en la COX disminuiría (sin inhibición total) la liberación de Tromboxano A<sub>2</sub> y ADP, modificando sólo de manera indirecta, la unión receptorial de epinefrina y la adhesión plaquetaria por colágeno.

No se puede atribuir este efecto a factores como sexo, recuento y/o volumen plaquetario. A pesar de las diferencias clínicas basales, en nuestro estudio, en cuanto al sexo, donde predominaron los individuos del sexo femenino, las diferencias no fueron lo suficientemente significativas para atribuirlo a esta variable.

El resto de las características clínicas, hematológicas y de coagulación basales fueron homogéneas, y no mostraron correlación estadística con el efecto antiplaquetario del Omega 3.

En vista de que existe un evidente efecto antiagregante plaquetario con Omega 3, posterior a una semana de tratamiento con dosis de 1 g/día, que pudiera explicar un mecanismo por el cual ofrece protección cardiovascular; la variabilidad de resultados hace necesario comparar su eficiencia con medicamentos aprobados como antiagregantes y que ofrecen, igualmente, protección en enfermedad cardíaca isquémica.

El ácido acetilsalicílico (ASA) es considerado, basado en la evidencia, como un fármaco eficaz en la prevención primaria y secundaria en enfermedad cardíaca. Para el primer caso reduce la incidencia de enfermedad arterial coronaria, y en prevención secundaria reduce en un 25% las complicaciones de la enfermedad cardíaca no mortal. Igualmente ocurre con Clopidogrel y Ticlopidina; pero el ASA muestra mayor rentabilidad, por tanto lo apuntala como un fármaco a considerar en la comparación de eficiencia con otros medicamentos que posean características de protección en enfermedad cardíaca con efecto antiplaquetario.

Guercio, et al., 2006<sup>22</sup>, realizaron un estudio donde evaluaban la eficiencia de la antiagregación plaquetaria, con una sola dosis de ácido acetilsalicílico comparado con Dipyridona. Este ensayo fue elaborado bajo la misma metodología, y mecanismos de evaluación de la actividad de agregación plaquetaria que nuestro estudio. Esto permite extrapolar un poco la eficiencia en la función antiplaquetaria del ASA y el Omega 3<sup>22</sup>.

Guercio et al., 2006<sup>22</sup>, obtuvieron valores equipotentes de antiagregación con ASA, mediado por los 3 reactivos (ADP, colágeno y epinefrina), con un comportamiento homogé-

neo en su grupo de estudio. Al comparar nuestros resultados observamos que la eficiencia en la antiagregación mediada por ADP eran equivalentes, no así para colágeno ni epinefrina. Sin embargo estos resultados no lograron diferencias estadísticamente significativas, probablemente debido a la variación entre la forma de administración de ambos medicamentos (una sola dosis de ASA, en contraste con siete dosis de Omega 3); lo que no permite concluir con respecto a la eficiencia antiplaquetaria del Omega 3 con respecto al ácido acetilsalicílico. En vista de esto sería relevante realizar estudios posteriores que compararan la eficiencia antiplaquetaria del Omega 3 con otros antiagregantes, para así determinar si el efecto en los trombocitos es el suficiente para explicar la protección cardiovascular a esta dosis, que demuestra la evidencia.

Los efectos secundarios del medicamento fueron mínimos, sin sobrepasar el 14%, donde el más frecuente fue el reflujo gástrico y sabor a pescado. Fueron escasos los eventos hemorrágicos, presentándose únicamente equimosis espontáneas autorresolutivas. Con esto podemos considerar al Omega 3 como un medicamento seguro.

## Conclusiones

**L**a dosis recomendada de ácidos grasos poliinsaturados Omega 3, por la AHA para protección cardiovascular (1g/día), produce disminución de la agregación plaquetaria, dependiente de ADP, colágeno y epinefrina; con sólo una semana de tratamiento.

Omega 3 puede recomendarse como medicamento seguro, con pocos efectos adversos en la prevención en la enfermedad cardíaca, pero sin desplazar ningún antiplaquetario actualmente aceptado en la búsqueda de la disminución de riesgo cardíaco.

## Referencias

1. Carpenter G et al. Cecil, Medicina Interna, 5a ed. Barcelona, España; Saunders 2003. p81-6.
2. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad: 2005. Dirección de Información social y estadísticas.
3. Zipes D et al. Braunwald. Tratado de cardiología. 7a ed. Barcelona, España; Elsevier Saunders. 2006. Tomo I, p.367-90.
4. Bucher H, Hengstler P, Schindler C. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Coronary Heart Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Med.* 2002;112:298-304
5. David N. Lehninger. Principios de Bioquímica. 3ª ed. Madrid, España: Omega; 2001
6. Marchioli R, Barzi F, Bomba E. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction: Time-course Analysis of the Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-Prevenzione) *Circulation* 2002;105;1897-903.
7. Devlin T. Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas. 3ª ed. Barcelona, España: Reverte; 1999.
8. Nilsen D, Albrektsen G, Landmark K. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol: Original articles. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74:50-6.
9. Woodman. Effects of purified eicosapentaenoic acid and docohexaenoic acid on platelet, fibrinolytic and vascular function in hypertensive type 2 diabetic patients: Original Articles. *Atherosclerosis.* 2003; 116: 85-93.
10. Dinn J, Harding S. Dietary intervention with oil rich fish reduces platelet-monocyte aggregation in man. *Atherosclerosis.* [revista en Internet]\* 2007 agosto-diciembre. [acceso 2 de agosto de 2007]; disponible en [www.elsevier.com/locate/atherosclerosis](http://www.elsevier.com/locate/atherosclerosis).
11. Goldstein C. Funciones y disfunciones plaquetarias. 1ra ed Junta de Beneficencia Pública del Dtto Federal. Caracas. 1973.
12. Geneser F. Histología. 3ª ed. Barcelona, España: Editorial Médica Panamericana; 2000. p.42-9.
13. Abbas A. Inmunología celular y molecular. 5ª ed. Madrid, España: Elsevier Saunders; 2004. p. 298-317.
14. Born GVR. The aggregation of blood platelets: Original articles. *J Physiol.* 1963; 168:178-83.
15. Lares M, Obregón O. Valores de agregabilidad plaquetaria anormales en una población diabética con respecto a una población sana: *Salus Militiae.* 2001(2); 26: 18-20.
16. Obregón O, Lares M. Determinación de valores de agregabilidad plaquetaria en una población sana utilizando plasma rico en plaquetas y "concentrado plaquetario": Trabajo original. *Salus Militiae.* 2001(1); 26:62-5.
17. Harris W. Tissue omega 6 - omega 3 fatty acid ratio and risk for coronary artery disease: Original articles. *Am J Cardiol.* 2006; 98:20-5.
18. Robinson J. Antiatherosclerotic and antithrombotic effects of omega 3 fatty acids: Review. *Am J Cardiol.* 2006; 98: 39-49.
19. Reiffel J. Antiarrhythmic effects of omega 3 fatty acids: Review. *Am J Cardiol.* 2006; 98: 50-60.
20. Harper C. Usefulness of omega 3 fatty acids and the prevention of coronary heart disease: Review. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 1521-29.
21. Penny M. Fish consumption, fish oil. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease: Review. *Circulation.* 2002; 106: 2747-57.
22. Figueroa, M., Guercio, M., Paiva, A., Lares, M. y Hong, A. Efecto de la dipirona sobre la agregación plaquetaria Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2006; 25 (1): 39-44.

# D

# Disfunción autonómica y respuesta

## compensatoria inapropiada de la masa ventricular izquierda en la hipertensión arterial esencial

### Autonomic dysfunction and inappropriate compensatory response of left ventricular mass in essential arterial hypertension

79

Tulio Núñez Medina MD<sup>1</sup>, MSc, Eliezer Arellano MD<sup>1</sup>, Alejandro Borrego MD<sup>1</sup>, Marielena Quintero MD<sup>1</sup>, Mayra Useche MD<sup>1</sup>, Sharon Valero MD<sup>3</sup>, José Donis MD<sup>1</sup>, Tulio Núñez Valero<sup>3</sup> BSc.

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Cardiovasculares de la Universidad de los Andes. Mérida. Venezuela.

<sup>2</sup>Hospital Sor Juana Inés de la Cruz. Mérida. Venezuela

<sup>3</sup>Facultad de Medicina Universidad de los Andes. Mérida. Venezuela.

Correspondencia: Dr. Tulio José Núñez Medina. Avenida 16 de Septiembre. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida. Venezuela. Telefax: 0274-2403238. e-mail: tulio@ula.ve, tuliojose.nm@gmail.com.

Recibido:25/07/2009 Aceptado: 15/08/2009

#### Resumen

# E

El objetivo fue investigar si la disfunción autonómica cardíaca (DAC) es un factor determinante de la respuesta compensatoria inapropiada de la masa ventricular izquierda (MVI) en la hipertensión arterial esencial (HTA-E). Se evaluaron 263 pacientes hipertensos mediante ecocardiografía y prueba de esfuerzo. Se definió MVI inapropiada como un índice de respuesta compensatoria de la MVI (IRCMVI) > 128%. Se definió DAC como un índice de deceleración de la frecuencia cardíaca postejercicio (IDFC-postejercicio) ≤ 12 latidos/minuto. El IRCMVI se correlacionó inversamente con el IDFC-postejercicio ( $r = -0.59$ ,  $p < 0.001$ ). En el análisis multivariante por regresión logística la DAC se comportó como un predictor independiente de MVI inapropiada (odds ratio = 3.4; IC 95% = 1.8 - 6.4;  $p < 0.001$ ). Los resultados de este estudio sugieren que la DAC, caracterizada por disminución de la actividad parasimpática cardíaca e hiperactividad simpática, se relaciona con respuesta compensatoria inapropiada de la MVI en pacientes con HTA-E.

**Palabras claves:** hipertensión arterial, masa ventricular izquierda, masa ventricular izquierda inapropiadamente alta, disfunción autonómica

#### Abstract

# T

The goal of this study was to investigate whether cardiac autonomic dysfunction (CAD) is determinant factor of inappropriate compensatory response of the left ventricular mass (LVM) in patients with essential arterial hypertension. Two hundred and sixty three hypertensive patients were studied by Doppler echocardiography and maximal exercise test. Compensatory response index of left ventricular mass (CRI-LVM) > 128% defined inappropriate LVM. Heart rate recovery index after exercise (HRR index) ≤ 12 beats/min defined CAD. The RI-LVM was inversely correlated with HRR index ( $r = -0.59$ ,  $p < 0.001$ ). A stepwise multivariate logistic regression analysis showed that CAD was independent predictor of inappropriate LVM (odds ratio = 3.4; IC 95% = 1.8 - 6.4;  $p < 0.001$ ). Our results suggested that DAC, characterized by attenuated parasympathetic activity and sympathetic hyperactivity, is related to inappropriate compensatory response of the LVM.

**Key Words:** arterial hypertension left ventricular mass, inappropriately high left ventricular mass, autonomic dysfunction.

**E**n la HTA esencial (HTA-E), el aumento de la masa ventricular izquierda (MVI) es una respuesta compensatoria del miocardio frente al incremento prolongado de la postcarga del ventrículo izquierdo (VI)<sup>1</sup>. Esta respuesta es considerada inicialmente beneficiosa ya que normaliza el estrés de pared del VI, disminuye el consumo miocárdico de oxígeno y preserva la función de bomba cardiaca<sup>1</sup>. Sin embargo, en algún momento de la evolución de la HTA-E, el aumento de la MVI deja de ser compensatoria y se convierte en un proceso de crecimiento tisular excesivo y patológico relacionado con alto riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>2-4</sup>.

Recientemente se ha propuesto el análisis ecocardiográfico de la respuesta compensatoria o adaptativa de la MVI como un método para discriminar entre las fases de crecimiento compensatorio (apropiado) o excesivo (inapropiado) de la MVI<sup>5-7</sup>. Utilizando este procedimiento se ha demostrado que una importante proporción de pacientes con HTA-E exhiben valores de MVI que exceden los niveles necesarios para compensar la carga hemodinámica del VI, una condición que ha sido denominada MVI inapropiada<sup>5-7</sup>. Varios estudios han demostrado que la presencia de MVI inapropiada identifica un fenotipo cardiaco asociado con elevado riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con HTA-E, independientemente de la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) definida por los criterios tradicionales<sup>6-11</sup>. Sin embargo, no se conocen bien los mecanismos patogénicos que inducen el desarrollo de MVI inapropiada y de su relación con elevada mortalidad cardiovascular en la HTA-E.

En pacientes con HTA-E, la disfunción del control autonómico cardiaco, caracterizada por hiperactividad simpática y atenuación de la actividad parasimpática, puede ser un mecanismo patogénico primario relacionado tanto con el aumento inapropiado de la masa ventricular izquierda como con el elevado riesgo mortalidad<sup>12-14</sup>. Se ha demostrado que un valor anormalmente bajo de la deceleración de la frecuencia cardíaca después del ejercicio (DFC-postejercicio), determinado en la etapa de recuperación de la prueba de esfuerzo, es un índice de disfunción autonómica cardiaca (DAC) y un fuerte predictor independiente de mortalidad<sup>15-20</sup>. El objetivo del presente trabajo fue analizar la hipótesis de que la DAC, definida a través de la evaluación de la DFC-postejercicio, podría estar relacionada con la presencia de MVI inapropiada en pacientes con HTA-E.

**S**e realizó un estudio observacional de corte transversal en el cual se incluyeron 263 sujetos asintomáticos, mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico reciente (menor de un mes) de hipertensión arterial. Ninguno de los pacientes incluidos había recibido tratamiento antihipertensivo previamente. Todos fueron evaluados en la consulta externa de nuestra institución durante el período comprendido entre marzo 2005 y febrero 2009. Se realizó historia clínica, exámenes de laboratorio de rutina (hematología, glicemia, creatinina sérica, electrolitos séricos y uroanálisis), ecocardiograma Doppler transtorácico y prueba de esfuerzo. Los criterios de exclusión fueron: calidad subóptima de la imagen ecocardiográfica, hipertensión arterial secundaria, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica (descartada por prueba de esfuerzo), cardiopatía valvular, miocardiopatía hipertrófica o dilatada, bloqueo de rama izquierda o derecha del haz de His, ritmo no sinusal y enfermedad tiroidea. Se definió HTA como una presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg medida en el consultorio (el promedio de tres lecturas en al menos dos visitas a la consulta externa) de acuerdo a los lineamientos de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial<sup>21</sup>. Para la medición de la presión arterial se utilizó esfigmomanómetro de mercurio según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Hipertensión<sup>22</sup>. El peso y la altura de cada paciente se determinó el mismo día del estudio ecocardiográfico. La investigación se realizó de acuerdo a los principios de la declaración de Helsinki. La comisión científica de nuestra institución aprobó el protocolo de investigación. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio.

**Mediciones ecocardiográficas.** Todos los pacientes fueron evaluados mediante ecocardiografía Doppler usando dos ecocardiógrafos equipados con transductores de 2.5 y 3.5 MHz (Hewlett-Packard Sonos 2000® y General Electric Vivid 7 Dimension®). Se utilizó ecocardiografía modo-M y mediciones bidimensionales en la vista de eje largo parasternal a nivel de los músculos papilares a fin de obtener las dimensiones del VI de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (SAE)<sup>23</sup>. La MVI fue calculada utilizando el método de la SAE y normalizada por la altura elevada a la potencia 2.7<sup>24</sup>. HVI fue definida como un valor de  $MVI \geq 49$  gr/m<sup>2.7</sup> en el hombre y  $\geq 46$  gr/m<sup>2.7</sup> en la mujer<sup>25</sup>. El espesor relativo del VI (ERVI) fue calculado como la suma del espesor del septum interventricular en telediástole más el espesor de la pared posterior del VI en telediástole dividido entre el diámetro interno del VI en telediástole y fue normalizado en relación a la edad<sup>26</sup>. Geometría ventricular concéntrica fue definida como un  $ERVI > 0.41$ <sup>26</sup>. Los volúmenes telediastólico (VTDVI) y telesistólico (VTSVI) fueron calculados por el método de Tichholz<sup>27</sup>. El volumen latido fue estimado a partir del análisis Doppler del flujo transaórtico a nivel anular y del área de sección transversal aórtica<sup>1</sup>. La presión arterial fue medida al final del estudio ecocardiográfico lo

cual permitió el cálculo del trabajo latido (TLVI) y el estrés telesistólico circunferencial (ETSc) del VI, según metodologías previamente validadas<sup>1</sup>.

La evaluación de la función sistólica del VI se realizó a través de la fracción de eyección (FEVI), y fracción de acortamiento endocárdico<sup>28</sup>. Para estimar la función contráctil a nivel miocárdica se utilizó la fracción de acortamiento medioparietal corregida para el estrés telesistólico circunferencial ( $FAM_{\text{estrés-correctada}}$ )<sup>28</sup>. Se definió disfunción contráctil del VI como una  $FAM_{\text{estrés-correctada}} < 89\%$ <sup>28</sup>. La función diastólica del VI se evaluó mediante el índice E/A y el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) obtenidos a través de Doppler pulsado transmitral<sup>6</sup>. Disfunción diastólica se definió como un TRIV > 105 milisegundos<sup>6</sup>.

La respuesta compensatoria de la MVI se analizó a través del índice de respuesta compensatoria de la MVI (IR-CMVI)<sup>5-7</sup> expresado en porcentaje y calculado según la siguiente fórmula:

$$\text{IRCMVI} = \frac{\text{MVI observada}}{\text{MVI ideal (para la carga hemodinámica, género y tamaño corporal)}} \times 100$$

La *MVI observada* es la masa ventricular izquierda estimada por ecocardiografía según el método de la SAE<sup>23</sup>. La *MVI ideal* es la masa ventricular izquierda normal esperada para la carga de trabajo del VI, el género y el tamaño corporal de cada paciente. La *MVI ideal* se estimó utilizando la siguiente ecuación de regresión<sup>5-7</sup>:

$$\text{MVI ideal} = -18.1 \times \text{género} + 0.64 \times \text{trabajo latido del VI} + 6.63 \times \text{altura}^{2.7} + 55.37$$

Donde el género fue codificado: masculino = 1; femenino = 2. Se definió MVI inapropiada un IRCMVI > 128%<sup>5,6</sup>. Todos los cálculos ecocardiográficos fueron realizados en una base de datos elaborada con el programa FileMaker Pro®

**Prueba de Esfuerzo y evaluación de la función autonómica cardíaca.** Se realizó prueba de esfuerzo (PE) máxima (limitada por síntomas o agotamiento) bajo protocolo de Bruce, en banda rodante (Hillmed®) y registro electrocardiográfico continuo computarizado<sup>29</sup>. La prueba fue negativa para isquemia inducible en todos los pacientes. Para evaluar la función autonómica cardíaca se calculó el índice de deceleración de la frecuencia cardíaca postejercicio (IDFC-postejercicio) en el primer minuto de la etapa de recuperación de la PE<sup>30</sup>. El IDFC-postejercicio fue definido como la diferencia entre la frecuencia cardíaca en la etapa máxima de ejercicio y la frecuencia cardíaca en el primer minuto de la etapa de recuperación, expresado en latidos/minuto. DAC fue definida como un IDFC < 12 latidos/minuto<sup>30</sup>.

**Análisis estadístico.** Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar. La normalidad de los datos fue analizada con el test de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó t de Student para variables distribuidas en forma normal y el test Mann-Whitney para el resto de las variables. Para evaluar la relación lineal entre el IAMVI y el IRFC-postejercicio se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. La relación entre MVI inapropiada y DAC se evaluó a través de análisis de regresión logística multiva-

riante por pasos progresivos hacia adelante. La variable dependiente fue MVI inapropiada (sí o no). Las siguientes variables fueron incluidas como variables independientes: edad (años), género, presión arterial sistólica y diastólica (mmHg), índice de masa corporal > 25 Kg/m<sup>2</sup> (sí o no), HVI (sí o no), geometría concéntrica del VI (sí o no), FEVI (%), disfunción diastólica del VI (sí o no), disfunción contráctil del VI (sí o no), índice cardíaco (L/min/m<sup>2</sup>), índice de resistencia vascular periférica total (dinas-seg-cm<sup>-5</sup> x m<sup>2</sup>), capacidad de ejercicio (METs) y DAC (sí/no). Un valor de p < 0.05 fue utilizado para que la variable entrara en el modelo multivariante. La colinealidad entre las variables independientes fue analizada a través de correlación de Pearson. Las variables con alta colinealidad fueron analizadas en modelos logísticos diferentes. La bondad del ajuste de los modelos logísticos fue evaluada a través del cálculo del test de Hosmer-Lemeshow. Un valor de p < 0.05 fue considerado estadísticamente significativo. Se utilizó el programa estadístico SPSS para Windows versión 12.0 y MedCalc versión 9.5.2.0.

## Resultados

La muestra de pacientes fue dividida en dos grupos de acuerdo a los resultados del análisis ecocardiográfico de la respuesta compensatoria de la MVI. El Grupo I fue conformado por pacientes con MVI apropiada y el grupo II por pacientes con MVI inapropiada (tabla 1). El 43% (n = 113) de la muestra total presentó MVI inapropiada (tabla 1). Pacientes con IRCMVI < 75% fueron excluidos del presente análisis. La edad, el IMC y la frecuencia de dislipidemia fueron mayores en el grupo de pacientes que con MVI inapropiada (tabla 1). Los valores promedios de presión arterial sistólica y diastólica fueron significativamente más bajos en pacientes con MVI inapropiada (tabla 1).

**Tabla 1. Características clínicas**

Variables	Grupo I (MVI apropiada) (n = 150)	Grupo II (MVI inapropiada) (n = 113)	p
Edad ( años )	51 $\pm$ 9	58 $\pm$ 7	< 0.001
Género n ( M/ F)	44 / 20	31 / 21	NS
PAS (mmHg)	153 $\pm$ 8	149 $\pm$ 5	< 0.001
PAD (mmHg)	98 $\pm$ 5	96 $\pm$ 3	0.0012
IMC Kg / m <sup>2</sup>	26 $\pm$ 5	29 $\pm$ 7	0.0007
Hábito tabáquico n (%)	52 (49)	34 (57)	NS
Dislipidemia n (%)	18 (17)	20 (34)	0.0105

PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; IMC: Índice de Masa Corporal

Los resultados de las mediciones ecocardiográficas se muestran en la **tabla 2**. El espesor de las paredes y el diámetro de la cavidad del VI (en sístole y en diástole), así como también IMVI y el ERVI fueron mayores en pacientes con MVI inapropiada. La probabilidad de HVI y geometría concéntrica del VI fueron mayores en pacientes con MVI inapropiada en comparación con pacientes con MVI apropiada, (53% vs 25%; OR= 3.5; IC 95%: 2.0 - 5.8; p

<0.001) y (64% vs 33%; OR= 3.6; IC 95%: 2.1 - 6.0; p <0.001), respectivamente. En la **tabla 3** se muestran los resultados del análisis de la respuesta compensatoria de la MVI. Pacientes con MVI inapropiada exhibieron valores promedios significativamente menores de VLVI y trabajo latido del VI.

**Tabla 2. Mediciones ecocardiográficas**

Variables	Grupo I (MVI apropiada) (n = 150)	Grupo II (MVI inapropiada) (n = 113)	p
SIV d (cm)	1.12 ± 0.25	1.38 ± 0.15	< 0,0001
DIVI d (cm)	4.31 ± 0.57	4.70 ± 0.41	< 0,0001
PPVI d (cm)	1.02 ± 0.26	1.27 ± 0.29	< 0,0001
SIV s (cm)	1.65 ± 0.14	1.92 ± 0.17	< 0,0001
DIVI s (cm)	2.64 ± 0.48	3.32 ± 0.52	< 0,0001
PPVI s (cm)	1.53 ± 0.52	1.78 ± 0.36	0.0002
DRAo (cm)	3.3 ± 0.4	3.5 ± 0.6	NS
IMVI (gr / m <sup>2.7</sup> )	40.0 ± 10	59.3 ± 9.0	< 0,0001
ERVI	0.46 ± 0.09	0.54 ± 0.07	< 0,0001

SIVd, espesor del septum interventricular en diástole. DIVId, diámetro interno del ventrículo izquierdo en diástole. PPVI d, espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole. SIVs, espesor del septum interventricular en sístole. DRAo, diámetro de la raíz aórtica. IMVI, índice de masa ventricular izquierda. ERVI, espesor relativo del ventrículo izquierdo.

**Tabla 3. Análisis de la propiedad adaptativa de la MVI**

Variables	Grupo I (MVI apropiada) (n = 150)	Grupo II (MVI inapropiada) (n = 113)	p
VLVI por Doppler (ml/ latido)	76 ± 13	65 ± 10	< 0.0001
Trabajo Latido (gr x m / lat)	159 ± 30	142 ± 17	< 0.0001
MVI esperada (gr)	166 ± 19	152 ± 21	< 0.0001
MVI observada (gr)	157 ± 27	239 ± 19	< 0.0001
IAMVI (%)	95 ± 13	177 ± 17	< 0.0001

MVI, masa ventricular izquierda. IAMVI, índice de adaptación de la masa ventricular izquierda

En la **tabla 4** se resumen los resultados de la evaluación de la función del VI y parámetros hemodinámicos. La FEVI, la FAM<sub>estrés- corregida</sub> y el IC fueron significativamente menores y el IRVPT significativamente mayor en pacientes con MVI inapropiada. El índice E/A fue menor y el TRIV fue mayor en pacientes con MVI inapropiada. La prevalencia de disfunción contráctil del VI fue mayor en pacientes con MVI inapropiada en comparación con pacientes con MVI apropiada (44% vs 13%; OR= 5.4; IC 95%: 3.0 - 10.0; p <0.001). Pacientes con MVI inapropiada exhibieron mayor prevalencia de disfunción diastólica del VI en comparación con pacientes con MVI apropiada (79% vs 16%; OR= 7.8; IC 95%: 4.4 -14.0; p <0.001).

Los resultados de la prueba de esfuerzo se resumen en la **tabla 5**. Pacientes con MVI inapropiada mostraron menor capacidad de ejercicio estimada en equivalentes metabólicos (METs) y alcanzaron menor frecuencia cardiaca y presión arterial en la etapa máxima de la prueba. El IDFC-postejercicio fue significativamente menor en pacientes con MVI inapropiada. La probabilidad de DAC fue significativamente mayor en pacientes con MVI inapropiada en comparación con pacientes con MVI apropiada. (56% vs 21%; OR= 4.6; IC 95%: 2.7 - 8.0; p <0.001). El

IDFC-postejercicio se correlacionó en forma inversa con el IRCMVI (r= - 0.59; p< 0.001) (**figura 1**).

**Tabla 4. Índices de función ventricular izquierda y variables hemodinámicas**

Variables	Grupo I (MVI apropiada) (n = 150)	Grupo II (MVI inapropiada) (n = 113)	p
FEVI ( % )	69 ± 7	56 ± 5	< 0.0001
ETS c ( Kdinas/cm2)	110 ± 13	113 ± 12	NS
FAm corregido para ETSc (%)	112 ± 9	71 ± 8	< 0.0001
Índice E/A	0.89 ± 0.18	0.82 ± 0.21	0.0135
TRIV del VI (ms)	109 ± 12	136 ± 21	< 0.0001
IC ( lit/min/m2)	3.2 ± 0.39	2.7 ± 0.36	< 0.0001
IRVPT ( dinas*seg.cm -5.m <sup>2</sup> )	3589 ± 471	4044 ± 590	< 0.0001

FEVI, fracción de eyección del VI. FAe, fracción de acortamiento endocárdico. ETSc, estrés telesistólico circunferencial del VI. FAm, fracción de acortamiento medioparietal del VI. TRIV, tiempo de relajación isovolumétrico. IC, índice cardiaco. IRPT, índice de resistencia vascular periférica total.

**Tabla 5. Resultados de la prueba de esfuerzo**

Variables	Grupo I (MVI apropiada) (n = 150)	Grupo II (MVI inapropiada) (n = 113)	p
METS	7.7 ± 1.9	6.8 ± 1.1	< 0.0001
FC máxima, (lpm)	140 ± 15	121 ± 18	< 0.0001
PAS máxima, (mmHg)	185 ± 14	172 ± 15	< 0.0001
IDFC-postejercicio (lat/min)	21 ± 9	16 ± 10	< 0.0001
DAC postejercicio n (%)	32 (21)	63 (56)	0.0002

METS, equivalentes metabólicos. FC, frecuencia cardiaca. PAS, presión arterial sistólica. IDFC, índice de desaceleración de la frecuencia cardiaca en el primer minuto de la etapa de recuperación.

**Figura 1**

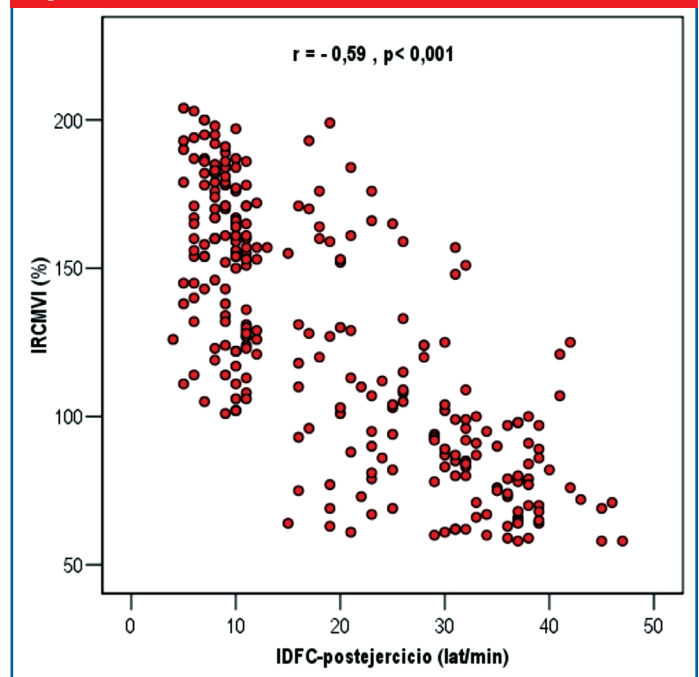


Figura 1. Correlación entre el índice de respuesta compensatoria de la masa ventricular izquierda (IRCMVI) y el índice de deceleración de la frecuencia cardiaca postejercicio (IRFC-postejercicio)

En la **tabla 6** se muestra, por orden de fuerza de asociación, las principales variables relacionadas en forma independiente con MVI inapropiada. La DAC fue predictiva de MVI inapropiada aún después de corregir el efecto de potenciales variables de confusión. Otras variables independientemente relacionadas con MVI inapropiada fueron: disfunción diastólica del VI (definida como un TRIV del VI > 105 ms), disfunción contráctil del VI (definida como una  $FAM_{\text{estrés-correctada}} < \text{de } 86\%$ ), IMC > 29 Kg/m<sup>2</sup>, geometría concéntrica del VI, HVI y la edad. La disfunción contráctil del VI mostro alta colinealidad con la geometría concéntrica del VI por lo cual sus relaciones con MVI inapropiada fueron analizadas en modelos logísticos diferentes.

**E**l principal hallazgo de este estudio es que, en pacientes con HTA-E, la atenuación de la DFC-postejercicio, un índice ampliamente aceptado de disfunción autonómica cardíaca<sup>16,17</sup>, se asoció con la presencia de MVI inapropiada. Esta asociación fue independiente del efecto de potenciales variables de confusión, tales como: edad, género, capacidad de ejercicio, severidad de la hipertensión arterial, función sistólica y diastólica del VI y de la presencia o no de HVI definida por criterios ecocardiográficos tradicionales. Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio en observar una relación entre la atenuación de la DFC-postejercicio y la respuesta compensatoria de la MVI.

**Tabla 6. Análisis de regresión logística multivariante de los factores asociados con MVI inapropiada**

Variables	$\chi^2$	p	$\beta$	Odds Ratio	IC 95%
Disfunción diastólica del VI	17.1	<0.001	1.8	5.9	2.5 - 13.8
Disfunción contráctil del VI	14.8	<0.001	1.6	5.1	2.2 - 13.8
DAC post-ejercicio	14.6	<0.001	1.2	3.4	1.8 - 6.4
IMC > 29 Kg/m <sup>2</sup>	10.2	0.001	1.4	4.2	1.7 - 10.1
Geometría concéntrica del VI	9.4	0.002	1.2	3.3	1.5 - 7.0
HVI	5.8	0.016	1.2	3.1	1.2 - 8.7
Edad	6.4	0.011	0.05	1.05	1.01 - 1.08

IMC, índice de masa corporal. HVI, hipertrofia ventricular izquierda

Análisis ecocardiográfico de la propiedad compensatoria de la MVI en la HTA-E. El método ecocardiográfico tradicional para evaluar el aumento de la MVI en la HTA se basa en valores MVI indexada que, al superar el punto de corte que representa el 2.5% superior de la distribución de una población de referencia, identifica a pacientes hipertensos con HVI<sup>7</sup>, sin embargo, este criterio no toma en cuenta el grado de respuesta compensatoria de la MVI en relación a la carga hemodinámica real<sup>7</sup>. Como el aumento de la MVI en la HTA forma parte de un proceso inicialmente compensatorio cuyo fin es preservar la función de bomba cardíaca en el contexto de sobrecarga hemodinámica, tomar en cuenta la carga de trabajo del VI permite una comparación interindividual fisiológicamente

más correcta<sup>7</sup>. de Simone y colaboradores<sup>1</sup> han demostrado que la presión arterial sistólica, el trabajo latido del VI, el género y el tamaño corporal, explican hasta el 82% de la variabilidad de la MVI. Por consiguiente, el análisis ecocardiográfico de la respuesta compensatoria de la MVI se basa en la estimación de la masa compensatoria ideal del VI (tomando en cuenta los principales determinantes fisiológicos de la MVI) lo que permite el cálculo del IRCMVI que es el cociente que resulta de dividir la MVI observa / MVI ideal x 100. Este índice puede ser usado para analizar si la masa del VI de un paciente individual es apropiada para la condición de carga del VI, tamaño corporal y género<sup>1</sup>. de Simone y colaboradores<sup>1</sup> estimaron el IRCMVI en una población de referencia y obtuvieron que los percentiles 5 y 95 de la distribución fueran iguales a 73% y 128% respectivamente. Los sujetos con IRCMVI > 128% fueron clasificados como aquellos que tienen una respuesta inapropiadamente alta de la MVI para la carga hemodinámica, mientras que la masa fue considerada apropiada si el IRCMVI fue entre 73% y 128%. Sujetos con IRCMVI < 73% fueron clasificados como aquellos con masa del VI inadecuada para las condiciones de carga<sup>2</sup>. Pacientes hipertensos, con y sin HVI, quienes poseen MVI inapropiadamente alta tienen una tasa más elevada de mortalidad cardiovascular en comparación con aquellos con MVI apropiada<sup>9,10</sup>. Pacientes hipertensos con IAMVI < 73% muestran un riesgo de morbimortalidad cardiovascular semejante al de pacientes con MVI apropiada<sup>9</sup>.

Al igual que trabajos previos<sup>5-9</sup>, en el presente trabajo nosotros encontramos que el análisis ecocardiográfico de la respuesta compensatoria de la MVI identificó una proporción importante de pacientes (43%) con MVI inapropiada. En nuestro trabajo, la presencia de MVI inapropiada identificó a un grupo de pacientes hipertensos con un fenotipo cardíaco con características de elevado riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, caracterizado por: a) geometría concéntrica del VI, b) disfunción contráctil medioparietal del VI, c) disfunción diastólica del VI y d) menor índice cardíaco y resistencia vascular periféricas elevadas. Este hallazgo coincide con estudios previamente publicados que han relacionado la presencia de MVI inapropiadamente alta con una fase de remodelado ventricular izquierdo de transición acelerada hacia la insuficiencia cardíaca y la muerte<sup>5-9</sup>. Además, en nuestro estudio, en concordancia con estudios previos<sup>5,6</sup> la presencia de MVI inapropiadamente alta se asoció con mayor índice de masa corporal y menor severidad de la HTA. La relación entre MVI inapropiada y menor severidad de la HTA pudiera estar asociada a la mayor prevalencia de disfunción contráctil subclínica del VI en pacientes con MVI inapropiadamente alta<sup>6,7</sup>. En conjunto, todos los hallazgos mencionados anteriormente demuestran que, en pacientes con HTA-E, el análisis ecocardiográfico de la respuesta compensatoria de la MVI, aporta información adicional al diagnóstico convencional de HVI.

Disfunción autonómica cardíaca en la HTA-E y MVI inapropiada. En concordancia con estudios previos, en el presente trabajo encontramos que una proporción importante de pacientes con HTA-E asintomáticos presentan DAC<sup>13</sup>. Para definir DAC, en el presente estudio utilizamos el

IDFC-postejercicio estimado durante el primer minuto de la etapa de recuperación de la prueba de esfuerzo. Varios estudios han encontrado que un valor anormalmente bajo del IDFC-postejercicio es un marcador de disminución de la actividad parasimpática cardíaca y de hiperactividad simpática<sup>15-17,32</sup>. Por otra parte, varios estudios prospectivos han demostrado que un IDFC-postejercicio anormalmente bajo es un fuerte predictor independiente de mortalidad cardiovascular en varias poblaciones<sup>18-20,30</sup>. Lucini y colaboradores<sup>33</sup> encontraron que la alteración del control autonómico cardiovascular, caracterizado por hiperactividad simpática y atenuación de la actividad parasimpática, precede el desarrollo de HTA-E, sugiriendo que la disfunción autonómica cardiovascular puede ser uno de los mecanismos patogénicos implicados en la etiología de la HTA-E. Por otra parte, varios estudios tanto experimentales como clínicos han demostrado que la alteración de la regulación autonómica cardíaca, independientemente de factores hemodinámicos (v.g. niveles de presión arterial), puede conducir a un incremento de la MVI, remodelado ventricular progresivo, insuficiencia cardíaca y muerte súbita por arritmias ventriculares en la HTA<sup>12-14,31</sup>. En resumen los hallazgos mencionados demuestran que la disfunción autonómica juega un papel patogénico importante en el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular.

En el presente estudio, aquellos pacientes con HTA-E que mostraron una respuesta inapropiada de la MVI, presentaron valores más bajos del IDFC-postejercicio y mayor probabilidad de RFC-postejercicio anormal, definida como un IRCF-postejercicio  $\leq 12$  latidos en el primer minuto de recuperación de la prueba de esfuerzo. Además, el IDFC-postejercicio se correlacionó de manera inversa con el IRCMVI. En el análisis multivariante, una DFC-postejercicio anormal se asoció de manera significativa con MVI inapropiada aún después de corregir el efecto de potenciales variables de confusión en el modelo de regresión logística. Nuestros hallazgos, interpretados a la luz del conocimiento previamente establecido, apoyan la hipótesis de que las alteraciones del control autonómico cardíaco, caracterizado por disminución de la actividad parasimpática e hiperactividad simpática, pueden determinar, en parte, el crecimiento no adaptativo de la MVI en la etapa preclínica de la HTA-E, independientemente de factores hemodinámicos.

**Limitaciones.** Debido al diseño observacional de corte transversal de este estudio, sus resultados no nos permiten definir la dirección temporal de la relación entre RFC-postejercicio anormal y la presencia de MVI inapropiada. Sin embargo, observaciones prospectivas previas indican que la disfunción autonómica precede el desarrollo de HTA-E y el aumento de la MVI<sup>33,35</sup>. A su vez, el aumento de la MVI puede mantener y empeorar la disfunción autonómica cardíaca<sup>36</sup>. Por consiguiente se deben realizar estudios prospectivos para confirmar la relación causal entre disfunción autonómica cardíaca y el desarrollo de MVI inapropiada.

## Conclusión

Los resultados de este trabajo sugieren que en pacientes con HTA-E, la presencia MVI inapropiada, una condición caracterizada por el aumento excesivo de la MVI que supera los valores necesarios para adaptarse al incremento del trabajo cardíaco, se relaciona en forma independiente con disminución de la actividad del sistema nervioso parasimpático e hiperactividad simpática. La disfunción autonómica cardíaca puede jugar un papel importante en el desarrollo de un fenotipo cardíaco no adaptativo de elevado riesgo de insuficiencia cardíaca y mortalidad en las etapas subclínicas de la HTA-E.

## Referencias

1. de Simone G, Pasanisi F, Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 2001;38:13-18.
2. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345±352.
3. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561±1566.
4. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic significance of serial changes of LV mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97:48±54.
5. Palmieri V, de Simone G, Roman MJ, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Ambulatory blood pressure and metabolic abnormalities in hypertensive subjects with inappropriately high left ventricular mass. *Hypertension*. 1999 ;34:1032-40
6. Palmieri V, Wachtell K, Gerds E, Bella JN, Papademetriou V, Tuxen C, Nieminen MS, Dahlöf B, de Simone G, Devereux RB. Left ventricular function and hemodynamic features of inappropriate left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension: the LIFE study. *Am Heart J*. 2001 May;141(5):784-91.
7. Palmieri V, Wachtell K, Bella JN, Gerds E, Papademetriou V, Nieminen MS, et al. Usefulness of the assessment of the appropriateness of left ventricular mass to detect left ventricular systolic and diastolic abnormalities in absence of echocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hum Hypertens* 2004; 18:423-430.
8. Chinali M, Romano C, D'Addeo, Benincasa M, De Marco M, Galderisi M, de Simone G. Inappropriate left ventricular mass identifies hypertensive patients with a cardiac phenotype predisposing to heart failure [abstract]. *J Hypertens*. 2005;23(suppl 2):S8
9. de Simone G, Palmieri V, Koren MJ, Mensah GA, Roman MJ, Devereux RB. Prognostic implications of the compensatory nature of left ventricular mass in arterial hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:119-125.
10. de Simone G, Verdecchia P, Pede S, Gorini M, Maggioni AP. Prognosis of inappropriate left ventricular mass in hypertension: the MAVI Study. *Hypertension*. 2002 Oct;40(4): 470-6.
11. de Simone G, Gottdiener JS, Chinali M, Maurer MS. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction:



- the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*. 2008 ;29:741-7.
12. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003 ;108(5):560-5
  13. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2000 Jun;13(6 Pt 2):112S-122S.
  14. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension*. 1999 ;34(4 Pt 2):724-8.
  15. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, Takeda H, Inoue M, Kamada T. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24:1529-35.
  16. Lauer MS. Exercise testing for assessment of autonomic function. *Am Heart J*. 2002; 144:580-2.
  17. Pierpont GL, Voth EJ. Assessing autonomic function by analysis of heart rate recovery from exercise in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 2004;94:64-8.
  18. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascular healthy cohort. *Ann Intern Med*. 2000; 132:552-5.
  19. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA*. 2000; 284:1392-8.
  20. Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH, Thomas JD, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality: the case of stress echocardiography. *Circulation*. 2001; 104: 1911-6.
  21. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, et al 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28:1462-536.
  22. Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmomanometry. American Society of Hypertension. *Am J Hypertens* 1992;5:207-9.
  23. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, Silverman NH, Tajik AJ. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms: recommendations for quantitation of the left ventricle by twodimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2: 358–367.
  24. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
  25. de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1056 –1062
  26. de Simone G, Daniels SR, Kimball TR, Roman MJ, Romano C, Chinali M, et al. Evaluation of concentric left ventricular geometry in humans: evidence for age-related systematic underestimation. *Hypertension* 2005; 45:64– 68
  27. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol*. 1976; 37:7–11.
  28. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Alderman MH, Laragh JH. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(6):1444-51
  29. Gibbons RJ, Balady GJ, Timothy Bricker J, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:1531-40.
  30. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999 ; 341:1351-7.
  31. Esler M. The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias. *Clin Auton Res*. 1992 ; 2: 133-5.
  32. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, Colucci WS. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol*. 1989 ; 256:H132-41.
  33. Lucini D, Mela GS, Malliani A, Pagani M. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans: insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability. *Circulation*. 2002 Nov 19;106(21):2673-9
  34. Olsen MH, Wachtell K, de Simone G, Palmieri V, Dige-Petersen H, Devereux RB, Ibsen H, Rokkedal J. Is inappropriate left ventricular mass related to neurohormonal factors and/or arterial changes in hypertension? A LIFE substudy. *J Hum Hypertens*. 2004 Jun;18:437-43.
  35. Grassi G. Sympathetic overdrive as an independent predictor of left ventricular hypertrophy: prospective evidence. *J Hypertens*. 2006 May;24(5):815-7.
  36. Petretta M, Bianchi V, Marciano F, Themistoclakis S, Canonico V, Sarno D, Iovino G, Bonaduce D. Influence of left ventricular hypertrophy on heart period variability in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1995;13:1299-306.