2013

Avances en Alimentación, Nutrición y Dietética

Editores:

Jesús Román Martínez Álvarez
Antonio Villarino Marín
Carlos de Arpe Muñoz

Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación

fundación alimentación saludable

© Copyright 2013. Fundación Alimentación Saludable.

Todos los textos, imágenes y documentos presentes en esta publicación son propiedad intelectual de la Fundación Alimentación Saludable. Se autoriza a visualizar e imprimir estos materiales mientras sean respetadas las siguientes condiciones: 1. Los textos, imágenes y documentos solo pueden ser utilizados con fines informativos. 2. Los textos, imágenes y documentos no pueden ser utilizados para propósitos comerciales. 3. Cualquier copia de estos textos, imágenes y documentos, o de parte de los mismos, deberá incluir esta advertencia de derechos reservados y el reconocimiento de la autoría de la Fundación Alimentación Saludable.

© Edición Punto Didot.
www.puntodidot.com
Sector Oficios Nº 7
28760, Tres Cantos (Madrid)
e-mail: info@puntodidot.com

ISBN-E-Book: 978-84-92926-38-1

2013

Avances en Alimentación, Nutrición y Dietética

Editores:

Jesús Román Martínez Álvarez
Antonio Villarino Marín
Carlos de Arpe Muñoz

Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación

fundación alimentación saludable

EDITORIAL

Es un hecho admitido que las Sociedades Científicas y las Fundaciones que se dedican a algún tema concreto deben estar constantemente actualizadas en sus aspectos más importantes. Nada mejor que poder difundir noticias y profundizar en opiniones de las que suelen llamar “de rabiosa actualidad” y que a esos asociados les colma de satisfacción poder verlas reflejadas en el foro de debate e información de dicha sociedad.

Para esto existen los medios electrónicos correspondientes que cumplen estas demandas y objetivos. Pero…existe otra forma de desarrollar la Ciencia más inmediata y es la que se puede exponer en una publicación que le de al receptor la sensación de que el conocimiento determinado de algún hecho lo puede tener en sus manos…

En el caso de la Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación, que cabalga al unísono con la Fundación Alimentación Saludable por la extensa y en algunos casos procelosa llanura de los temas relacionados con la Alimentación, Nutrición y Dietética, no solo nos dedicamos a tener informados a nuestros socios de una manera rápida, puntual y eficaz, sino que además proponemos amplios desarrollos de los aspectos que se consideran más importantes en ese momento de nuestra disciplina, que podemos recordar que es amplia y dinámica(revisen el capítulo del profesor Ordovás, más que actual….decisivo para entender la Nutrición ahora) y debemos dar a conocer de una forma profunda y rigurosa.

Todo este cuerpo de doctrina que intentamos llevar a cabo no sería posible si no tuviéramos una edición regular y seria de los “Avances en Nutrición” que llega a nuestros asociados y al gran público nutricional que nos consta lo están esperando con una avidez intelectual muy reseñable.

Dar las gracias desde aquí al profesor Jesús Román Martinez que cumple con el esfuerzo de aunar las sinergias del resto de autores para que el ejemplar que tienen en estos momentos en sus manos haya sido posible realizarlo. No es fácil en unos momentos de prisa, agitación..Estrés en definitiva, plasmar los capítulos tan interesantes y como les decía al principio, de una actualidad tan importante que merece la pena que lo tengan en sus manos. Seguro que no les va a pesar.

También quiero agradecer al resto de autores, la confianza volcada en nuestras instituciones para que seamos los transmisores de sus importantísimas y desinteresadas aportaciones.

Si con todo ello conseguimos que cada vez caigamos menos en la bulimia de la información y en la anorexia del conocimiento, llegando a la dieta equilibrada del conocimiento nutricional, nos podremos dar por satisfechos.

Antonio Villarino Marín
Presidente SEDCA
Secretario científico de la Fundación Alimentación Saludable

ÍNDICE

Editorial 5

Capítulos de autoridades 9

Nutrigenómica. Interacciones genes-dieta y sus implicaciones en la practica clínica
Ordovas Muñoz, J. M.; Berciano Benitez, S. 9

Vino, alcohol, polifenoles y enfermedad cardiovascular
Estruch, R. 31

Cronobiología y Nutrición
Garaulet Aza, M.; Gómez-Abellán, P. 43

Avances en dieta mediterránea y salud
Serra Mir, M.; Pérez Heras, A.; Ros Rahola, E. 57

Actualidad en el manejo dietético y nutricional de la obesidad
Monereo Megías, S.; Merino Viveros, M.; Navea Aguilera, C. 73

Obeso metabólicamente sano: ¿realidad o ficción?
Salvador, J.; Andrada, P.; Pascual, E. 89

Papel de los nutracéuticos en la prevención de la enfermedad cardiovascular
Vilahur, G.; Badimon, L. 103

Elementos traza y riesgo cardiovascular
García Donaire, J. A.; Martell Claros, N.; Abad Cardiel, M. 119

Magnesio e hipomagnesemia: fisiopatología
Iglesias Rosado, C.; Villarino Marín, A.; Martínez, J. R. 131

Introducción a la evaluación cuantitativa del riesgo nutricional: Un nuevo enfoque
Pérez Rodríguez, F.; Moreno Rojas, R. 147

Papel de la alimentación en la prevención de enfermedades cardiovasculares
Sánchez González, L.; Hernández Cabria, M. 157

ÍNDICE

Autores invitados 169

Alimentación y estado nutricional de deportistas discapacitados: Estado actual de la investigación
Martín Almena, F. J.; Montero López, P.; Romero Collazos, J. F. 169

Recomendaciones para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Sistema de SCORE y guías europeas
Martínez Villaescusa, M.; Valverde Leiva, S.; López Montes, A.; Azaña Rodríguez, A.; García, C.; Renda, A. 179

Un estilo de vida saludable, un estilo de vida mediterráneo. Descriptiva basal del estudio Evident
Colominas Garrido, R.; Puigdomenech, E.; Martin Cantera, C.; Recio Rodriguez, J. I.; Garcia-Ortiz, L. 191

Conducta alimentaria en población institucionalizada con demencia
Sarabia Cobo, C. M. 201

Prevenir la obesidad desde la infancia: Un compromiso de todos
Fajardo Bonilla, E. 209

La nutrición parenteral domiciliaria: en ningún lugar como en casa
Ortiz Miluy, G. 217

Exposición a la acrilamida a través de alimentos sometidos a tratamiento térmico. Revisión.
Serrano Niño, J. C.; García, H. S.; Soto Rodriguez, I.; Sánchez Otero, M. G. 229

Los oxiesteroles, su origen y transcendencia en la salud
Soto Rodríguez, I.; Alexander Aguilera, A.; García Galindo, H. S. 239

Cronodisrupción del ritmo circadiano actividad/inactividad producido por una dieta hipergrasa en ratas y reconsolidación mediante dieta de aporte proteico suplementada con triptófano y tirosina
Bravo, R.; Cubero, J.; Franco, L.; Mesa, M.; Galán, C.; Ruiz-Moyano, S.; Rodríguez, A. B.; Barriga, C. 247

I. Autoridades

Nutrigenómica

Interacciones genes-dieta y sus implicaciones en la practica clínica

Ordovas Muñoz, J. M.
Berciano Benitez, S.

Nutrigenómica
Interacciones genes-dieta y sus implicaciones en la practica clínica

Ordovas Muñoz, J. M.; Berciano Benitez, S.

JM-USDA-HNRCA at Tufts University, Boston, MA USA e IMDEA Alimentación, Madrid, España.

RESUMEN

La nutrigenómica representa la unión de dos áreas de la ciencia esenciales para la salud: La genómica y la nutrición. Aunque cada una de ellas por separado ha tenido éxito en resolver problemas "singulares" (ej. las bases genéticas de las enfermedades monogénicas, las deficiencias vitamínicas), a la hora de abordar las enfermedades comunes que azotan a la sociedad, estas disciplinas deben apoyarse la una en la otra para conducirnos a la medicina preventiva personalizada que se anticipa como la medicina del futuro. Sin embargo para llegar a ese futuro necesitamos una ciencia sólida con resultados fiables, reproducibles y conducentes a mejorar la calidad de vida de los individuos.

La investigación que nos va abriendo camino a esta nueva medicina abre también las puertas a nuevos retos. Cuando creíamos que el conocer la variación genética iba ser suficiente para nuestros propósitos, aparece la epigenética; y cuando ambas se incorporan al discurso científico habitual, aparecen nuevos retos como la microbiota o la cronobiología. Sin embargo uno de nuestros mayores obstáculos al avance sólido del conocimientos esta relacionado con la medida precisa de nuestro entorno y de nuestros hábitos, ya que todavía no podemos medir con precisión y objetividad ese componente del binomio genómico-ambiental que define nuestra salud.

INTRODUCCIÓN

La promoción de hábitos dietéticos saludables y un estilo de vida activo, junto con la prevención de la obesidad, son objetivos principales de la Salud Pública, dada la evidencia científica existente que asocia el exceso de morbi-mortalidad atribuible a las enfermedades cardiovasculares, y otras enfermedades crónicas, a los estilos de vida "poco saludables". Sin embargo, las recomendaciones de salud pública –e incluso a nivel individual– están basadas en "lo mismo para todos", y no están resultando tan eficaces como se esperaba Esto puede deberse en parte

Correspondencia: Jose Maria Ordovas Muñoz. Jose.Ordovas@tufts.edu

a la adherencia, o más bien falta de la misma, a las recomendaciones y en parte debido a la variabilidad inter-individual de la respuesta a la dieta, fenómeno que ha sido muy bien documentado por más de cien años y cuyos mecanismos pueden tener una base genética[1].

LOS INICIOS DE LA NUTRICIÓN PERSONALIZADA: LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

El concepto de la nutrición personalizada basada en los genes, también conocida como nutrigenética o nutrigenómica, no es nuevo. Su aplicación en la práctica médica apareció en el siglo pasado como medida necesaria para la prevenir los graves efectos, a veces letales, de errores congénitos del metabolismo[1] como por ejemplo la fenilcetonuria y la galactosemia. Estos, como su nombre indica, son hereditarios y debidos a mutaciones genéticas que alteran el metabolismo del individuo pero que, a menudo, pueden ser subsanados mediante regímenes dietéticos personalizados. Estos errores metabólicos son poco frecuentes (menos de 1 de cada diez mil nacimientos) en la población, de ahí que se denominen "enfermedades raras". Sin embargo, a pesar de su rareza, el impacto a nivel individual y familiar en aquellos que lo padecen puede ser devastador. Afortunadamente, la manifestación de la enfermedad asociada a estos defectos metabólicos o metabolopatías puede ser eliminada totalmente –o al menos disminuida en gran medida– gracias a los programas de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo y a la instauración del tratamiento paliativo (ej. dieta personalizada).

Así pues, las enfermedades raras innatas y monogénicas - así como el desarrollo por la industria alimentaria y farmacéutica de productos diseñados para ciertos genes - fueron la primera aplicación de la nutrigenómica.

LOS ALIMENTOS ESCULPEN EL GENOMA

La baja frecuencia de las metabolopatías "raras" se debe a la carencia de una ventaja evolutiva asociada a las mutaciones que la causan. Sin embargo otras mutaciones han contribuido de manera muy importante a los hábitos alimentarios de la población, así como a las diferencias inter-individuales en el consumo de alimentos más allá de las resultantes de nuestros gustos peculiares.

Un ejemplo de cómo nuestros genes, y consiguientemente nuestros hábitos alimentarios, se han adaptado a una nueva situación ambiental viene dado por la tolerancia a la lactosa. Durante millones de años de evolución, los bebes *Homo sapiens* y sus predecesores (al igual que los de las demás especies de mamíferos), se han nutrido de la leche materna. Llegado un momento, aproximadamente a los 4-5 años de vida, el organismo del niño empezaba a disminuir gradualmente la producción de lactasa, un enzima que permite la digestión de la lactosa en el intestino, hasta que desaparecía totalmente. Tras ello, cualquier intento de consumir leche –bien sea materna o de cualquier otro animal– tenía efectos deletéreos por los dolores producidos y las diarreas resultantes que podían llegar a ser fatales. Sin embargo, esta situación sufrió un cambio transcendental hace unos 12000 años con la aparición, probablemente en lo que hoy es Turquía, de una mutación en el gen de la lactasa que impedía que la producción del enzima se pusiera en punto muerto pasados los primeros años de vida. De esta manera, los portadores de esta mutación podían seguir consumiendo leche durante toda su vida.

Con la llegada de las nuevas tecnologías genómicas, se ha podido estudiar con más precisión la dispersión y expansión de esta mutación y lo que se ha descubierto es que la velocidad a la que se extendió por toda Europa y parte de Asia supera todo lo imaginable desde el punto de vista evolutivo. Además, y de una manera totalmente independiente, otras mutaciones con las mismas consecuencias tuvieron lugar en el genoma de pobladores de África y Oriente Medio. Mientras que estás no ocurrieron, o al menos no tuvieron ninguna transcendencia en las

Américas, Australia y el Lejano Oriente (China). Tal como sería de esperar de la presión evolutiva, la alta prevalencia de la persistencia a la lactosa la encontramos asociada con culturas ganaderas, mientras que la baja prevalencia esta asociada con las sociedades agrícolas. De esta manera, en cuestión de "segundos" (en tiempo evolutivo), el 80% de los Europeos tuvieron acceso al consumo de leche de por vida. A pesar de esto, la intolerancia a la lactosa en el adulto es todavía dominante en el ámbito global, debido a que la mayor parte de la población mundial vive en Asia donde estas mutaciones no tuvieron éxito evolutivo.

Muchas hipótesis que se han propuesto con el fin de justificar esta espectacular evolución, sin embargo, no tenemos explicaciones sólidas para la misma. Lo más obvio es pensar que aquellos que eran capaces de beber leche tenían una ventaja energética sobre los demás en un momento en que conseguir calorías no era tan fácil como lo es en el momento actual en nuestro entorno. Sin embargo, nuestros antepasados ya habían encontrado, miles de años antes de la expansión de estas mutaciones en el gen de la lactasa, la manera de hacer uso de la riqueza nutritiva contenida en la leche de los animales que pastoreaba en forma de yogur, ya que es la fermentación de la lactosa de la leche a ácido láctico lo que le da su textura y sabor característico y al extremo de la fermentación tenemos los quesos duros que ya no contienen lactosa alguna. A pesar de esta realidad, hay sujetos que interpretan que si no pueden tomar leche debido a que no tienen activa la lactasa, tampoco pueden tomar sus derivados (es decir, el yogur y el queso).

El misterio que no podemos resolver es que para que las mutaciones se hubieran extendido a la velocidad que lo han hecho hubiera sido necesario que la mayor parte de la población que no las tenia se muriera antes de poder reproducirse o en todo caso que tuvieran muchos menos niños y más enfermizos, de manera que aquellos que no heredaban la mutación desaparecían sin dejar apenas descendencia llevándose los genes –hasta entonces normales en la historia de la humanidad– a la tumba. Podemos conjeturar que la leche pudo colaborar en la salvación de la humanidad en un momento en el que era "víctima" de la revolución agrícola, que en palabras del popular escritor científico Jared Diamond, "fue el peor error de la historia del Hombre." Hasta ese periodo de nuestra historia, habíamos sido cazadores y recolectores, con todo lo que ello conlleva desde el punto de vista biológico, nutricional y social.

Desde el punto de vista de la nutrición, el depender de un amplio espectro de productos nos daba la variedad predicada en una dieta saludable. Lo que este estilo de vida ancestral no nos daba era estabilidad ya que lo que primaba era el nomadismo. Por el contrario, la agricultura proporcionó una "estabilidad" que pudo desencadenar un gran crecimiento demográfico. El compromiso fue el perder la variedad alimentaria al depender de una pequeña fracción de cosechas que aprendimos a cultivar y de animales que conseguimos domesticar. Según la evidencia arqueológica, la revolución no fue tan exitosa como se nos ha hecho pensar, ya que la salud general del ser humano decayó de manera estrepitosa. Los restos de los primitivos agricultores del Neolítico mostraban una pésima salud dental, probablemente anemia y desde luego una densidad ósea muy baja que es la antesala de la osteoporosis (aunque es poco probable que vivieran lo suficiente para padecerla). Los registros muestran también que la raza humana sufrió una reducción de estatura de aproximadamente 2 centímetros y medio, y un aumento de la mortalidad infantil y las enfermedades que ahora sabemos que son debidas a deficiencias vitamínicas (ej. Escorbuto, pelagra, beriberi, y raquitismo) se convirtieron en auténticos problemas de salud pública. Probablemente, todavía estamos sufriendo los efectos de la "revolución" ya que las enfermedades crónicas de nuestro entorno (diabetes, obesidad, enfermedades del corazón) podrían tener sus raíces en esta transición a la agricultura con todas sus consecuencias.

Además, hay otros factores que no hemos mencionado hasta ahora y que sumados a la nutrición 'esculpen" el genoma de las especies, y por supuesto de los humanos: las enfermedades infecciosas. La agricultura trajo consigo las aglomeraciones ciudadanas creando una situación

idónea para las epidemias infecciosas que rápidamente diezmaban a los más susceptibles y débiles. Es en este contexto histórico, nutricional y social que aparecen las mutaciones de la lactasa y la consecuente capacidad de consumir leche a lo largo de la vida. Un momento en el que la agricultura y la ganadería dan forma al mundo moderno.

A pesar de todos los "males" de los principios de la agricultura todavía nos resulta muy difícil explicar con certeza la causa la dispersión de las mutaciones en cuestión. Es posible que la leche supliera las deficiencias nutricionales de las cosechas iniciales. Hay quien dice que el consumo de leche pudo favorecer la fertilidad de las mujeres. Otros opinan que la solución al enigma podría estar en las enfermedades infecciosas, ya que el agua dejo de ser lo prístina que había sido para convertirse en foco de infecciones, por lo que la capacidad de algunos mutantes de poder consumir leche no contaminada como alternativa al agua probablemente contaminada de las ciudades les daba una clara ventaja de supervivencia. Lo cierto es que a pesar de que todas estas posibilidades, y otras que no se citan, son probablemente plausibles, ninguna de ellas puede explicar el enigma de cómo la leche puso "el turbo" a la evolución reciente del ser humano.

El consumo de leche por los adultos no es, ni con mucho, la única "rareza" a la que hemos expuesto nuestro genoma en los últimos miles de años. Otro ejemplo de novedad alimentaria la constituyen las féculas o almidones que se encuentran en las semillas, en los tubérculos y en las raíces de ciertas plantas. Por una parte los tubérculos sólo se hicieron comestibles con la "invención" del cocinado y por otra las semillas de cereales sólo alcanzaron uso común con la revolución agrícola.

La digestión de estos hidratos de carbono requiere una coordinación enzimática que en los últimos miles de años hemos saturado a capacidad. La primera digestión comienza al hacer contacto el alimento con la lengua. El enzima protagonista de esta digestión es la amilasa salival, cuya misión consiste en la hidrólisis o ruptura de los enlaces presentes en hidratos de carbono complejos como el almidón o el glucógeno generando azúcares simples. Esta reacción es responsable del sabor dulce de algunos de estos alimentos tras su masticación.

En condiciones ancestrales, el genoma humano podía producir suficiente amilasa para las cantidades de hidratos de carbono consumidas por nuestros antepasados, pero la transición nutricional de la revolución agrícola desbordó la capacidad de nuestro genoma y tuvo que buscar soluciones para acomodar esta situación. El símil más sencillo sería a una locomotora teniendo que arrastrar una carga de vagones cada vez más pesada. Una posibilidad sería poner una locomotora más potente, pero otra opción más efectiva sería el poner varias locomotoras en línea. Esta es la solución que nuestro genoma inteligentemente adoptó. Es decir, al no tener suficiente con una copia del gen para producir la cantidad necesaria de amilasa, el gen de la amilasa se multiplicó en el genoma de aquellas sociedades con alto consumo de hidratos de carbono al objeto de asegurar la digestión apropiada de los mismos. De esta manera, poblaciones agrícolas como las europeas, americanas y japonesas tienen un número elevado de copias del gen de la amilasa (conocido como AMY1)[2]. Por el contrario, el genoma de poblaciones cazadoras y recolectoras o de aquellos que viven en el Ártico, contienen pocas copias del gen. Estos cambios adaptativos tuvieron lugar en tiempos "recientes" (en los últimos 20.000 años) inducidos por adaptaciones regionales a dietas con grandes variaciones en el contenido de féculas.

Varias sociedades médicas coinciden en admitir las bondades de las bebidas alcohólicas cuando estas se toman en moderación. El problema es que el término moderación es variable y depende, entre otras cosas, de la constitución genética del individuo. Por lo tanto no sólo comemos (o deberíamos comer) de acuerdo con nuestros, genes sino también bebemos (o deberíamos beber) de acuerdo con los mismos.

El metabolismo del alcohol tiene lugar en dos etapas. En la primera el alcohol es oxidado a otro compuesto conocido como acetaldehído. Este proceso es catalizado por un enzima llamado alcohol deshidrogenasa (ADH). El acetaldehído, que también es tóxico, es finalmente oxidado a ácido acético o acetato por otro enzima llamado aldehído deshidrogenasa (ALDH). Como es bien conocido, hay gran variabilidad en la rapidez en que diferentes individuos metabolizan (o eliminan) el alcohol de la sangre y por lo tanto sus efectos potencialmente negativos. Esta variabilidad depende en parte del sexo, de la masa corporal, de la edad, pero también, como no, de las variantes de los genes que codifican estos dos enzimas.

La genética es responsable de la limitada capacidad que en general tienen los chinos de consumir alcohol. Una mutación muy frecuente en este grupo étnico, y prácticamente no existente en otros, hace que el enzima ADH sea altamente eficiente y que el alcohol se oxide rápidamente a aldehído que es tóxico. De esta manera los portadores de esta mutación producen muy rápidamente grandes cantidades de aldehído y el malestar producido por su toxicidad así como el rubor que se manifiesta impiden que se alcance el embriagamiento. Esta mutación surgió en Asia aproximadamente hace unos 7000-10000 años coincidiendo con la domesticación del arroz en China y la subsecuente producción y consumo de alimentos fermentados o bebidas. Por lo tanto se ha propuesto que esta mutación es protectora contra el alcoholismo ya que las molestias asociadas con el consumo del alcohol impide que se llegue consumir suficiente alcohol como para que se llegue a la embriaguez.

Tanto las enfermedades monogénicas raras como estas adaptaciones evolutivas tan interesantes que hemos descrito hasta ahora son solamente la punta del iceberg de las aplicaciones de la medicina personalizada. El problema más acuciante desde el punto de vista de la salud pública son las enfermedades complejas, comunes y poligénicas que se han clasificado como epidémicas en los países industrializados. Para su prevención, como ya se ha indicado anteriormente, se han ido diseñando diferentes guías prácticas de alimentación, que en sus versiones más recientes adoptaron las formas de pirámide o de plato. Sin embargo estas recomendaciones no tienen en cuenta la realidad biológica de nuestra individualidad genética y no están además optimizadas para las diferentes fases de nuestras vidas. Al objeto de incorporar la genética a las recomendaciones nutricionales se iniciaron, hace ya más de dos décadas, estudios de identificación de variaciones genéticas en rutas metabólicas de interés (por ejemplo el metabolismo de las lipoproteínas) al objeto de acumular conocimiento al respecto de como algunas de estas variantes podían predecir desajustes metabólicos y riesgo de enfermedad, así como la respuesta a diferentes componentes de la dieta.

EL GENOMA HUMANO Y SU VARIACIÓN

Antes de pasar a ilustrar con algunos ejemplos lo que puede significar la nutrigenómica en la prevención y la terapia de las enfermedades crónicas comunes, merece la pena el tener una perspectiva de nuestro conocimiento actual del genoma y de su variación, y para ello nos centraremos en el componente más pequeño de nuestra compleja estructura que es la célula. La mayor parte de las instrucciones para su funcionamiento están contenidas dentro de sí misma en el ácido desoxirribonucleico (ADN). Su secuencia es precisamente la instrucción para crear un determinado organismo con sus características únicas. El genoma es pues el conjunto de todas las secuencias que definen al individuo. Los humanos tenemos unos 3.000 millones de pares de bases en cada una de nuestras células.

Las células empaquetan el ADN en 46 cromosomas (23 pares). Fue precisamente la visualización bajo el microscopio de esos cromosomas lo que permitió identificar anomalías genéticas producidas por aberraciones masivas en alguno de estos cromosomas. Sin embargo, la inmensa ma-

yoría de los cambios en el ADN son mucho más sutiles –normalmente un simple cambio de una letra (base) por otra– y no pudieron ser detectadas hasta que se desarrollaron nuevas técnicas que permitieron profundizar en el estudio de nuestro genoma.

Cada cromosoma contiene muchos genes que, hoy por hoy, son las unidades físicas y funcionales de la herencia. Los genes se componen de secuencias específicas de bases que codifican las instrucciones para sintetizar proteínas. Los exones solo ocupan un 2% del genoma con el 98% restante considerado hasta hace muy poco como ADN basura (no codificante), simplemente porque no sabíamos para qué servía. Hoy día ya comenzamos a entenderlo un poco mejor y sabemos que tiene propiedades estructurales importantes para la integridad de los cromosomas y además participan en la regulación de dónde, cuándo y en qué cantidad se producen las proteínas. Aunque todavía no sabemos el número exacto de genes en el genoma humano, la cifra que se baraja actualmente es de aproximadamente 23 mil, además sólo sabemos la función de un 50% de los genes que conocemos.

El Proyecto del Genoma Humano fue un hito esencial en el estudio de nuestro genoma. No obstante, cuanto más parece que aprendemos acerca del mismo más nos damos cuenta de lo mucho que desconocemos. Además, el tener un "patrón" o "estándar" de nuestro genoma nos proporcionó un punto de partida para estudiar su variabilidad, es decir lo que nos hace diferentes unos de otros. En términos de parecidos con otras especies, tampoco parece ser que seamos tan especiales ya que el 40% de nuestras proteínas son similares a las que se encuentra en la mosca de la fruta o en el gusano de la seda. A un nivel más "personal" se calcula que los humanos somos idénticos en el 99,9% del genoma, pero considerando lo diferente que somos unos de otros, ese otro 0,1 % debe ser muy importante y por lo tanto merecedor de su estudio. Secuencias especificas ya se han asociado con la mayor parte de las enfermedades conocidas, sean raras o comunes, y la identificación de las secuencias asociadas con cada enfermedad puede revolucionar, o más bien evolucionar, el diagnóstico y la prevención de muchas enfermedades pero además la hacer posible la elaboración de recomendaciones sobre lo que cada uno de nosotros deberíamos de comer a fin de disminuir el riesgo de padecerlas. De momento se han catalogado millones de variantes genéticas en el genoma y ese número irá creciendo exponencialmente en los próximos años. La dificultad viene al tratar de encontrar las variantes genéticas informativas entre los millones catalogados.

También hemos aprendido que los genes no se encuentran igualmente distribuidos en el genoma si no que se agregan en grandes grupos al igual que los humanos lo hacemos en pueblos y ciudades dejando grandes zonas del genoma aparentemente desprovistas de exones.

Aunque los genes, el genoma, y la genómica han ocupado desde hace años el estrellato de la prensa científica y popular, no olvidemos que al fin y al cabo las proteínas son las que hacen la mayoría del trabajo y forman la mayoría de las estructuras. En la formación de las proteínas el alfabeto se nos complica ya que en lugar de los cuatro bloques de construcción del ADN nos encontramos con 20 que son los llamados amino ácidos que encadenados unos con otros forman las proteínas. Las propiedades químicas de cada uno de ellos, así como las modificaciones que tienen lugar de forma postraslacional, hacen que las cadenas de proteínas adopten una forma u otra lo que en parte define su función. Al igual que el conjunto de la secuencia del ADN se llama genoma, al conjunto de proteínas de una célula (u órgano, depende de sobre lo que estemos trabajando) se llama el proteoma. Sin embargo, mientras que el genoma es relativamente (o mínimamente) inmutable, el proteoma de una célula cambia de un instante a otro para acomodarse y reaccionar a miles y miles de señales que la célula recibe tanto interna como externamente. Además el comportamiento de una proteína no sólo esta determinado por la secuencia del gen que la codifica (y que define, al menos parcialmente, la secuencia de amino ácidos) sino además por las demás proteínas con las que coexiste en la célula. El estudio del proteoma se denomina

proteómica. Es precisamente la proteómica que ha venido a romper uno de los dogmas de la biología: un gen, una proteína, ya que a pesar de tener en nuestro genoma unos 23.000 genes a la hora de estudiar las proteínas nos encontramos con que no nos salen las cuentas ya que se estima que tengamos entre 10 y 100 veces mas proteínas de las que esperaríamos de acuerdo con el antiguo dogma.

Volviendo al genoma, cada vez la tecnología nos permite caracterizarlo más profunda y rápidamente - e incluso de manera más económica. Por ejemplo hoy día podemos examinar y medir la actividad de decenas de miles de genes en tejidos cancerosos y sanos. Podemos secuenciar miles de genomas y asociar los resultados de la variación genómica con los de la expresión de los genes en diferentes tejidos y patologías, pero nuestro cerebro es incapaz de asimilar, integrar, comparar, visualizar e interpretar la información, así que hoy en día la investigación puntera es llevada a cabo por grandes equipos interdisciplinarios que con la ayuda de sofisticados programas informáticos permiten hacer lo que el cerebro de un único humano es incapaz. Esta nueva ciencia, denominada Bioinformática, combina la biología con la computación, las tecnologías de información y la estadística para organizar, procesar, analizar e interpretar cantidades masivas de datos con el propósito final de entender, modelar y predecir el comportamiento de los sistemas biológicos, incluyendo por supuesto el ser humano.

De momento, como ya hemos comentado antes, una de las áreas más activas de adquisición, almacenamiento, tratamiento e interpretación de datos a gran escala corresponde al estudio de las variaciones del genoma humano. Para ello lo primero que necesitamos es obtener una imagen detallada del mismo. Es decir de cómo las regiones codificantes y otras secuencias del genoma (recordemos que el 98% del mismo esta en esa sección de “otras”) funcionan y se coordinan entre ellas y en respuesta a factores ambientales (por ejemplo, la dieta). Este conocimiento debería suponer un impacto tremendo en la manera en que las enfermedades, o mejor dicho el riesgo a padecerlas, son prevenidas, diagnosticadas y como última medida tratadas. Para ello vamos a necesitar una serie de avances, algunos de ellos tecnológicos y otros conceptuales, referentes a cómo asumimos estas revoluciones en la sociedad.

El primer paso incluye el desarrollo de pruebas genéticas fiables que posibiliten un diagnóstico preciso del riesgo de un individuo asintomático de padecer la enfermedad, en muchos casos con décadas de antelación. Como bien sabemos, esto no es ciencia-ficción, ni algo de lo que nosotros ya no nos beneficiaremos por estar en el horizonte lejano. De hecho, cientos de test genéticos ya se comercializan en la actualidad para usos clínicos y un número probablemente mucho mayor se encuentra en fase de desarrollo. Bien es verdad que la mayoría de los que ya están en el mercado y además son fiables lidian con enfermedades monogénicas poco comunes. Este hecho contrasta con lo que ocurre con las enfermedades más comunes, en las que gran cantidad de genes pueden estar implicados. Este es el caso de la fibrosis cística, de la distrofia muscular de Duchenne, de varias anemias, o de la enfermedad de Huntington por citar alguna. El aspecto positivo es que los test genéticos pueden predecir estas enfermedades con gran precisión; el negativo es que todavía hay poco que podamos hacer para prevenir o paliar los efectos de muchas de ellas.

Más recientemente las pruebas genéticas están comenzando a penetrar el mercado de enfermedades mucho más comunes, pero también mucho más complejas dado el número de factores implicados. Entre ellas se encuentran los tests para la detección de diferentes tipos de cánceres, como el de mama, el de ovario y el de colon. Estas pruebas tienen todavía grandes limitaciones, pero pueden utilizarse para hacer estimación de riesgo en individuos asintomáticos con un historial familiar de la enfermedad. Tales pruebas genéticas podrían ayudar a los médicos a atender al paciente de una manera más eficaz. Por ejemplo, llevar a cabo colonoscopias en aquellos sujetos con mutaciones asociadas con cáncer de colon podrían salvar miles de vidas cada año. Hay

todavía limitaciones a estas pruebas: por ejemplo, no conocemos todas las mutaciones asociadas con una determinada condición o enfermedad. Por otra parte, aquellas que conocemos pueden presentar riesgos muy diferentes en diferentes sujetos y diferentes poblaciones. Otro aspecto importante que ya hemos mencionado anteriormente es que para algunas de las enfermedades detectables no se dispone de medidas preventivas o tratamientos adecuados. Esto puede dar lugar a situaciones emocionales y psicológicas difíciles de predecir y de manejar. Complicado además por el hecho de que la información genética no solamente revela información acerca del individuo, sino potencialmente acerca de otros miembros del entorno familiar. Aparte de eso, todavía no esta clara la logística y la regulación de los laboratorios que ofrecen estas pruebas, como tampoco lo es la manera de llevar a cabo la interpretación de los resultados y el asesoramiento al paciente cuando se trata de enfermedades complejas y multifactoriales.

Un objetivo, aunque no el único, que se desea alcanzar mediante toda esta tecnología y conocimiento es la personalizacion. Para aquellos que ya han cruzado el umbral de la enfermedad, la medicación se hace necesaria y también en este caso los genes tienen mucho que decir ya que al igual que en el comer, en la farmacia, no todos los fármacos desarrollados para una terapia específica funcionan igual para todos. Esto queda patente en las siguientes cifras procedentes de Estados Unidos: más de 100.000 personas mueren cada año como consecuencia de respuestas adversas a la toma de medicamentos que obviamente no eran apropiados para ellos, pero que funcionaban bien para otros. Además más de 2 millones de personas en ese país sufren graves efectos adversos como resultado del consumo de medicamentos. Por fin, está la situación menos extrema de aquellos que toman el medicamento inadecuado o la dosis inadecuada y simplemente no les produce efectos ni buenos ni malos. Tengamos presente que esto ocurre con medicamentos administrados con receta médica y cuyas dosis han sido evaluadas como seguras y eficaces por un médico con los medios que actualmente tiene a su alcance. No estamos hablando pues de la situación más peligrosa de la automedicación.

Para paliar de alguna manera este problema, la farmacogenómica estudia la correlación entre variaciones en el genoma y las respuestas a los fármacos. Esto permitirá el poder identificar y clasificar a los pacientes en grupos de respuestas y de esta manera personalizar la medicación, aumentar su eficacia y evitar en todo lo posible los efectos secundarios graves. Las dianas de la investigación actual en farmacogenómica se concentran alrededor de una familia de genes que codifican proteínas encargadas de metabolizar los fármacos. Estos genes son conocidos como la familia de genes del citocromo P450. A través de estos enzimas pasan muchos de los fármacos que se usan hoy en día para tratar problemas cardiovasculares y siquiátricos/neurológicos así como también algo más cotidiano, pero con propiedades cuasi-farmacológicas, como la cafeína del café. Se piensa que una buena parte de las diferentes respuestas a los fármacos pueden estar relacionadas a variantes en genes de esta familia de enzimas. Por lo tanto una vez podamos estratificar al paciente farmacogenómicamente estaremos en disposición de poderle ofrecer el fármaco adecuado y a la dosis eficaz y con un riesgo muy bajo de padecer reacciones adversas entre las que se incluye hoy en día la muerte.

Estas tecnologías no sólo van a permitir hacer mejor uso de los fármacos en el mercado, sino que además permitirán el desarrollo de nuevos medicamentos de una manera más rápida, segura y eficaz. Esto es algo muy esperado por la industria farmacéutica en un momento en que no abundan ideas innovadoras. La mayor parte de los fármacos que existen hoy en día tienen como diana unas 500 moléculas. Con el conocimiento de todos los genes de nuestro genoma y su función, el número de posibilidades puede ampliarse significativamente. Además un conocimiento más profundo de los mecanismos moleculares implicados podrá facilitar el desarrollo de "fármacos inteligentes" que solo hagan blanco sobre el proceso biológico en necesidad de mejora sin los efectos colaterales asociados a la mayoría de los fármacos en el mercado.

LA NUTRIGENÓMICA Y LAS ENFERMEDADES COMPLEJAS

Durante muchos años, los estudios de nutrigenómica enfocados hacia las enfermedades comunes de la población (obesidad, diabetes, cáncer, cardiovasculares, etc.) se han llevado a cabo a imagen y semejanza de los estudios de las enfermedades monogénicas raras. Es decir, limitando los estudios a una variante en un solo gen, un factor de riesgo (ej. Colesterol en plasma) y un único nutriente (ej. grasa saturada). De esta manera se ha conseguido establecer el concepto de la interacción gen-dieta y se ha demostrado su potencial de aplicación clínica en casos específicos.

Algunos ejemplos dignos de destacar incluyen interacciones entre una variante funcional del gen de la lipasa hepática (LIPC -514 C/T), el consumo habitual de grasa y los niveles de colesterol en HDL; o el de otra variante funcional, en este caso en el gen de la apolipoproteina A2 (APOA2 -265 T/C), consumo de grasa saturada y el riesgo de obesidad. A continuación pasaremos a describir con más detalle el significado y la potencial aplicación de estas interacciones al futuro de la nutrición personalizada.

La lipasa hepática es un enzima producido principalmente en el hígado cuya función principal es la hidrólisis de fosfolípidos y triglicéridos en lipoproteínas plasmáticas. Su actividad se ha asociado con niveles en plasma de estas lipoproteínas, especialmente las HDL. El gen que la codifica está localizado en el brazo largo del cromosoma 15 y sus variantes han sido estudiadas en relación a diferentes dislipidemias así como el riesgo de enfermedad cardiovascular. Una de estos polimorfismos es conocido como LIPC -514 C/T, localizado en la zona promotora del gen, es decir la región que interacciona con factores que determinan cuando y en qué niveles el gen se expresa en respuesta a las necesidades del organismo. El alelo más común en las poblaciones de origen europeo se caracteriza por la presencia de C en esta posición, mientras que la forma mutada es la que contiene T en este locus. La frecuencia varía en diferentes grupos étnicos siendo más alta en asiáticos y africanos. Lo interesante de este polimorfismo, desde el punto de vista de la nutrigenómica, es su uso potencial para clasificar la respuesta de HDL al consumo de grasa en la dieta. En un estudio llevado a cabo por nuestro grupo[3] en la población del Estudio de Framingham demostramos una respuesta diametralmente opuesta del colesterol en HDL al consumo de grasa en los homocigotos (TT) para el alelo menos común y en aquellos homocigotos para el alelo más común (CC). Es decir, en sujetos que tenían el genotipo CC, el consumo de grasa estaba asociado directamente con los niveles de colesterol en HDL (más consumo de grasa, más colesterol HDL). Por lo tanto, estos sujetos podrían consumir un amplio espectro de dietas, desde las bajas a las altas en grasa, sin modificar su riesgo cardiovascular ya que los niveles de HDL parecen ajustarse para mantener la relación entre HDL (protectora) y LDL (aterogénica) constante independientemente de la dieta consumida. Este no es el caso de los sujetos con el genotipo TT, ya que un mayor consumo de grasa está asociado con niveles más bajos de colesterol en HDL. Esto se traduce desde el punto de vista clínico y de asesoramiento nutricional en la necesidad/recomendación de que estos sujetos reduzcan su consumo de grasa en la dieta al objeto de mantener los niveles de colesterol HDL en niveles saludables. Estos resultados también ofrecen una explicación parcial acerca de por qué los resultados de los estudios poblacionales e incluso de intervención son tan variables ya que los mismos dependerán en parte de la constitución genética de los participantes.

Otro ejemplo de interacción gen-dieta también investigada por nuestro grupo describe la relación entre una variante común y funcional del gene de la APOA2, el consumo de grasa saturada y el riesgo de obesidad. La proteína codificada por el gen de la APOA2 es la apolipoproteina A2, una de las proteínas más abundantes de las HDL. A pesar de que su identificación se remonta a unas cuatro décadas atrás, su papel biológico permanece una incógnita. Por lo tanto recurrimos a la epidemiologia genética para identificar los fenotipos asociados a sus variantes genéticas

para así obtener alguna pista acerca de su función biológica. Uno de los polimorfismos más conocidos es el llamado APOA2 -265T/C. Como en el caso del polimorfismo descrito anteriormente (LIPC -514C/T), esta variante está localizada en la zona promotora del gen y estudios *in vitro* han elucidado su funcionalidad al demostrar que la expresión del gen de la APOA2 depende de si la posición -265 está ocupada por una T (el alelo mas común) o una C (el alelo mutado). Nuestros estudios demostraron inicialmente que la presencia del alelo minoritario en forma homocigota (CC), estaba asociado con un mayor riesgo de obesidad en un estudio llevado a cabo en dos poblaciones de Estados Unidos (en Minneapolis y en Salt Lake City)[4] y que conocemos como estudio GOLDN (Genetics of Lipid-Lowering Drugs and Diet Network). Cuando investigamos más en detalle los motivos del riesgo de obesidad observamos que los portadores del genotipo CC consumían, de manera habitual, más calorías (aproximadamente un 10% más al día) que los portadores de los genotipos CT o TT.

Lo más interesante desde el punto de vista de la medicina personalizada es la demostración de que la predisposición genética para la obesidad puede ser obliterada mediante cambios conductuales, por ejemplo con una dieta adaptada a los genes o con actividad física. En el caso del polimorfismo de la APOA2, nuestros estudios han demostrado que una dieta baja en grasa saturada es capaz de eliminar el riesgo genético de obesidad en los homocigotos CC de este polimorfismo[5]. Es decir, recomendar un menor consumo de grasas saturadas a estos individuos les facilitaría la pérdida de peso o el mantenimiento de un peso saludable. Mientras que en sujetos que son TT o CT la limitación del consumo de grasa saturada puede ser beneficiosa por otros motivos, por ejemplo el descenso del colesterol plasmáticos, pero puede que no sea una manera efectiva de que pierdan peso. Estos resultados fueron observados inicialmente en poblaciones Americanas de origen Europeo ya mencionadas anteriormente (Framingham, Minnesota, Salt Lake City). Sin embargo al objeto de investigar la aplicación de este conocimiento más globalmente también investigamos esta interacción gen-dieta en otras poblaciones que incluyeron hispanos residentes en Boston, una población Mediterránea española, y un estudio en Asia que incluía chinos, indios y malayos[6]. En cada uno de los casos obtuvimos confirmación de los hallazgos anteriores, convirtiendo este polimorfismo en uno de los más replicados y consistentes en la literatura nutrigenómica. Además, hemos podido demostrar gracias al diseño longitudinal del estudio de Framingham, que la interacción gen-dieta-obesidad se observa a lo largo de la vida del individuo y que podemos seguir en esta población sus hábitos alimentarios y tener sus medidas antropométricas a lo largo de varias décadas de sus vidas.

Sin embargo, no todos los estudios realizados han conseguido similares niveles de replicación, la mayor parte de los cientos de interacciones publicadas en los últimos veinte años no han sido apropiadamente validadas. En la mayoría de los casos, la falta de replicación puede ser debida a las limitaciones de los tamaños muestrales utilizados que habitualmente han estado muy por debajo de lo recomendado para estudios de interacción gen-dieta.

Por lo tanto, el conocimiento generado con esa noción monogénica no es suficiente para transladarlo a la práctica clínica y a la salud pública. Recordemos que las enfermedades comunes son poligénicas y, por lo tanto, si estudiamos un solo gen como en los ejemplos anteriores (LIPC o APOA2) sólo estamos obteniendo una visión muy limitada del componente genético del fenotipo o enfermedad examinado (ej. Obesidad, diabetes, etc.). Es necesario pues adoptar una estrategia más global tanto de genes como de factores ambientales. Por esta razón, los últimos años han sido testigos de una consolidación de esfuerzos de diferentes cohortes, grupos de investigadores y la incorporación de múltiples disciplinas para conseguir la masa crítica necesaria para llevar a cabo estudios más completos y definitivos. De esta manera vamos viendo aparecer en la literatura estudios de interacción gen-dieta que incluyen decenas de miles de sujetos unidos

al estudio conjunto de múltiples genes e incluso barridos completos del genoma. Gracias a ello podemos empezar a vislumbrar ya esas aplicaciones clínicas que guiarán al médico, al profesional de la salud a distribuir el portafolio de recomendaciones dietéticas (macronutrientes y micronutrientes) y conductuales comportamiento (actividad física, etc.) acordes con las necesidades reales del individuo basado en su genoma/genotipo.

Un ejemplo del progreso llevado a cabo utilizando estas nuevas aproximaciones al estudio de la nutrigenómica queda plasmado por un reciente estudio en el que se investigo la relación entre el consumo de bebidas azucaradas y el riesgo de obesidad modulado por la genética. Este es un tópico de gran relevancia debido al énfasis reciente en relacionar el consumo de estas bebidas con el aumento en la prevalencia de obesidad. Sin embargo lo que desconocíamos era el papel de los genes en la relación entre el consumo de bebidas azucaradas y la obesidad. Al objeto de investigar dicha cuestión, el grupo de Lu Qi en Harvard analizó esta interacción en un consorcio que incluía tres estudios individuales con una población total de aproximadamente unos 33.000 sujetos, todos ellos con datos genéticos, antropométricos y nutricionales[7]. Un score de predisposición genética a la obesidad fue calculado utilizando variantes en 32 genes asociados con el índice de masa corporal (IMC). En general, la asociación del score genético con IMC fue significativamente más marcada en aquellos sujetos con un score genético más alto - es decir, aquellos sujetos con una predisposición genética a la obesidad - que en aquellos con una baja predisposición genética a la obesidad, En consecuencia, el consumo de bebidas azucaradas dispara el riesgo de obesidad en aquellos que están genéticamente predispuestos. Por el contrario, en aquellos sujetos que no son susceptibles genéticamente a la obesidad, el consumo de bebidas azucaradas no se traducía en aumento de peso.

Este es un ejemplo más de cómo el conocimiento de los genes podría ayudar a combatir la obesidad, primero mediante la determinación de la predisposición genética y segundo mediante unas recomendaciones más personalizadas y apropiadas para conseguir los objetivos. Por ejemplo, recomendando de manera especifica el evitar o limitar las bebidas azucaradas en sujetos con alto score genético o limitando el consumo de grasas saturadas en aquellos que sean portadores del genotipo CC en el polimorfismo citado anteriormente para la APOA2.

Otro gen con implicaciones interesantes en relación a la dieta y la prevención de enfermedades es el TCF7L2, que codifica el factor de transcripción 7-like 2 y cuyo polimorfismo rs7903146 presenta una variante (TT) asociada de forma significativa a un incremento (50%) del riesgo de padecer diabetes de tipo 2 (T2D). El efecto del consumo de fibra dietética ha sido estudiado durante más de una década en el Malmo Diet and Cancer Study (MDCS) y se ha observado que un incremento en dicho consumo provoca un efecto protector frente a la T2D en individuos portadores del alelo dominante C (más sutil en heterocigotos)[8]. Sin embargo, una mayor ingesta de fibra en aquellos con el genotipo TT, no sólo no produce este efecto protector sino que incrementa el ya elevado riesgo de dichos individuos a desarrollar T2D.

Resultados más alentadores con relación a este mismo gen fueron aquellos derivados del estudio PREDIMED, que han demostrado que la dieta Mediterránea no sólo reduce la glucosa en ayunas de los individuos con el genotipo de riesgo (TT), de forma que se observa un mayor efecto protector en aquellos que más lo necesitan y no al contrario como en el ejemplo anterior, sino que además la adherencia a la dieta Mediterránea también disminuye su riesgo a sufrir un ictus[9]. De esta forma, aquellos individuos con mayor riesgo a sufrir accidentes cerebrovasculares como consecuencia de su genotipo pueden anular esta predisposición adoptando una dieta Mediterránea.

De forma similar, el consumo de vegetales y frutas ha sido también relacionado con una disminución del riesgo de infarto de miocardio y enfermedad cardiovascular en los estudios

INTERHEART y FINRISK, enfocados a estudiar las interacciones entre SNPs en la región 9p21 y factores medioambientales como la dieta, la actividad física y el tabaquismo en 5 etnias diferentes (Europea, China, Sudasiática, Latinoamericana y Árabe) en el caso del INTERHEART y en una población Finlandesa en el caso del FINRISK obteniendo resultados consistentes apoyando su hipótesis[10].

EL RITMO DE LOS GENES

Un componente reciente que se ha añadido a las investigaciones en nutrigenómica es el factor tiempo. Es decir investigar acerca de si nuestra salud depende no solamente de qué y cuánto comemos sino además de cuando lo hacemos En resumen, de nuestros biorritmos y más específicamente del ritmo circadiano. Este ritmo es esencial para ajustarnos a las circunstancias y necesidades cambiantes de nuestros días, de los ciclos de descanso y actividad. Su regulación viene dirigida desde el núcleo supraquiasmático, en la base del cerebro, dónde una serie de genes, conocidos en conjunto como genes reloj, dictan de manera directa o indirecta la expresión de un gran número de genes involucrados en nuestro metabolismo. Así mismo, el reloj central sirve también para sincronizar los relojes periféricos que residen en nuestros órganos. Variaciones genéticas de los genes reloj, definen nuestras preferencias de comportamiento, pero también definen nuestro riesgo de obesidad y nuestra respuesta a la dieta. Así se ha demostrado para varios de los genes reloj principales (ej. CLOCK, BMAL1, PER y CRY)[11]. Nuestro grupo ha estudiado intensamente estos genes y utilizaremos uno de ellos para ilustrar la importancia de las variaciones genéticas relacionadas con el ritmo circadiano sobre nuestros hábitos, y nuestro riesgo de obesidad y de síndrome metabólico. El primer gen reloj descubierto fue el CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput). Varios polimorfismos han sido estudiados en relación a diversos fenotipos tanto metabólicos como de comportamiento sicológico. En nuestra primera investigación la hipótesis de trabajo fue que la crono-disrupción podría dar lugar a un aumento de riesgo del síndrome metabólico[11]. Con el fin de probar esta hipótesis examinamos la relación entre cinco polimorfismos en el gen CLOCK y diversas manifestaciones del síndrome metabólico en 1100 participantes de uno de los estudios que ya hemos sacado a relucir anteriormente (GOLDN). Nuestros análisis demostraron que la variabilidad del gen CLOCK estaba asociada con obesidad y con otros componentes del síndrome metabólico. También encontramos algo relevante desde el punto de vista de la dieta Mediterránea, que el contenido de ácido oleico de las membranas de los glóbulos rojos estaba asociado significativamente con las variantes del gen CLOCK. En términos de interacción gen-dieta, observamos que para uno de los polimorfismos, conocido como rs4580704, su alelo minoritario estaba asociado con un perfil protector de glucosa y de resistencia insulínica sólo en aquellos que tenían un consumo habitual de ácidos grasos monoinsaturados por encima del 13,2% de la energía de la dieta. Los resultados de otro de los polimorfismos, conocido como CLOCK 3111T—>C, también fueron de gran interés, ya que la asociación del alelo minoritario con obesidad sólo se manifestaba en presencia de un alto contenido de grasa saturada en la dieta (>11,8% en términos de energía). Por lo tanto en este estudio llegamos a demostrar que variantes de CLOCK están implicadas en el riesgo de síndrome metabólico y que los riesgos pueden ser modificados mediante cambios en el contenido y tipo de grasa en la dieta.

Dados los prometedores resultados de estos análisis, seguimos indagando más en profundidad en el gen CLOCK y su relación con hábitos dietéticos y la potencial implicación de las citoquinas. Por este motivo, utilizamos como base el mismo estudio que en el caso anterior (GOLDN)[12] y en esta población examinamos la dieta y varias citoquinas (IL-6, MCP1, TNF-alpha, IL-2sR-alpha y adiponectin). Nuestros resultados mostraron que, en general, los polimorfismos del gen CLOCK estaban asociados con consumo energético. Específicamente, para uno de ellos, conocido como rs3749474,

concluimos que el consumo de energía total, tanto el consumo de grasa, proteína e hidratos de carbono era mayor en los portadores del alelo mutado. Además las variantes del gen CLOCK estaban asociadas con los niveles de citoquinas, en especial y de manera consistente con aquellas que están mas relacionadas con el metabolismo energético (MCP1, IL-6 y adiponectina). Una observación interesante fue que los portadores de los alelos menores que consumían más energía tenían unos valores más bajos de estas citoquinas que interpretamos como debido a un menor efecto anoréxico y a menos horas de sueño. Por lo tanto en este estudio demostramos asociaciones entre el gen CLOCK, y el consumo energético y estas asociaciones podrían estar mediadas por los niveles de citoquinas que a su vez influyen sobre el consumo energético y el patrón de sueño.

Los siguientes estudios se enfocaron más hacia uno de los problemas más acuciantes de la obesidad que es el éxito de las terapias nutricionales y de comportamiento. De nuevo, nuestra hipótesis es que basados en los conocimientos ganados de los estudios anteriores y la relevancia del gen CLOCK y del ritmo circadiano sobre los parámetros antropométricos, las horas de descanso, el consumo de energía y el apetito, es posible que el gen CLOCK también pudiera guiarnos en términos de la predicción de éxito de los programas de pérdida de peso. A este respecto utilizamos una serie de sujetos(n=500) participantes en clínicas de pérdida de peso en los que se examinó entre otras variables la eficacia y la adherencia al programa en relación al gen CLOCK[13]. Como en los estudios anteriores, la variabilidad en CLOCK estaba asociada con la obesidad. En uno de estos polimorfismos observamos que además de la asociación con obesidad se observaba otra de gran interés que era la pérdida de peso. Específicamente, los portadores de la mutación (G), perdían menos peso que aquellos que no tenían la mutación. Además, este grupo de portadores de la mutación incluía un mayor número de sujetos que dormían menos de lo recomendado (igual o menos de 6 horas por noche). Por lo tanto, no solamente replicamos en la población Mediterránea los resultados de la población de GOLDN, sino que además identificamos un marcador de adherencia y éxito (o en este caso falta del mismo) en relación a un programa basado en dieta mediterránea. A continuación nos preguntamos si esto tendría que ver con los niveles hormonales de grelina y leptina, y con los patrones circadianos. Con este fin ampliamos el estudio a unos 1500 sujetos, también participantes en el mismo programa de reducción de peso[14] para investigar cómo estas variables estaban asociadas con los genotipos del CLOCK. Específicamente nos concentramos en la variante CLOCK 3111T/C. Nuestros resultados demostraron que los portadores del alelo minoritario (C) eran más resistentes a la pérdida de peso que los individuos homocigotos para el alelo común (TT). Además los portadores del alelo C, dormían menos, desayunaban más tarde, eran más trasnochadores y tenían unos niveles más altos de grelina (la hormona del apetito). A todo esto debemos añadir que seguían con menor rigor el programa de pérdida de peso. Por todo esto, no es sorprendente que su éxito y permanencia en el programa era menos que los no mutados. Por lo tanto el conjunto de nuestros estudios apoyan la hipótesis de que el gen CLOCK está asociado con el riesgo de obesidad y esto puede ser debido a una plétora de comportamientos incluyendo los patrones circadianos y el consumo energético.

¿EL PRINCIPIO DEL FINAL O EL FINAL DEL PRINCIPIO?

Podríamos pensar que con esto ya estamos muy cerca de nuestro objetivo de personalización de las recomendaciones nutricionales. Al fin y al cabo, todo depende de dónde colocamos la línea de meta, o más específicamente, en qué momento consideramos que hemos alcanzado un conocimiento suficiente para poder diseñar recomendaciones más personalizadas. Con respecto a esto último, ya es posible empezar a desarrollar modelos de actuación en este ámbito, y algunos de los estudios con fondos europeos (ej. FOOD4ME)[15] van abocados en esa dirección. Sin embargo, la apertura de nuevos conocimientos también supone la necesidad de plantearse

nuevos objetivos desconocidos hasta el presente. Este es el caso incorporando la epigenética al panorama de las interacciones gen-ambiente,

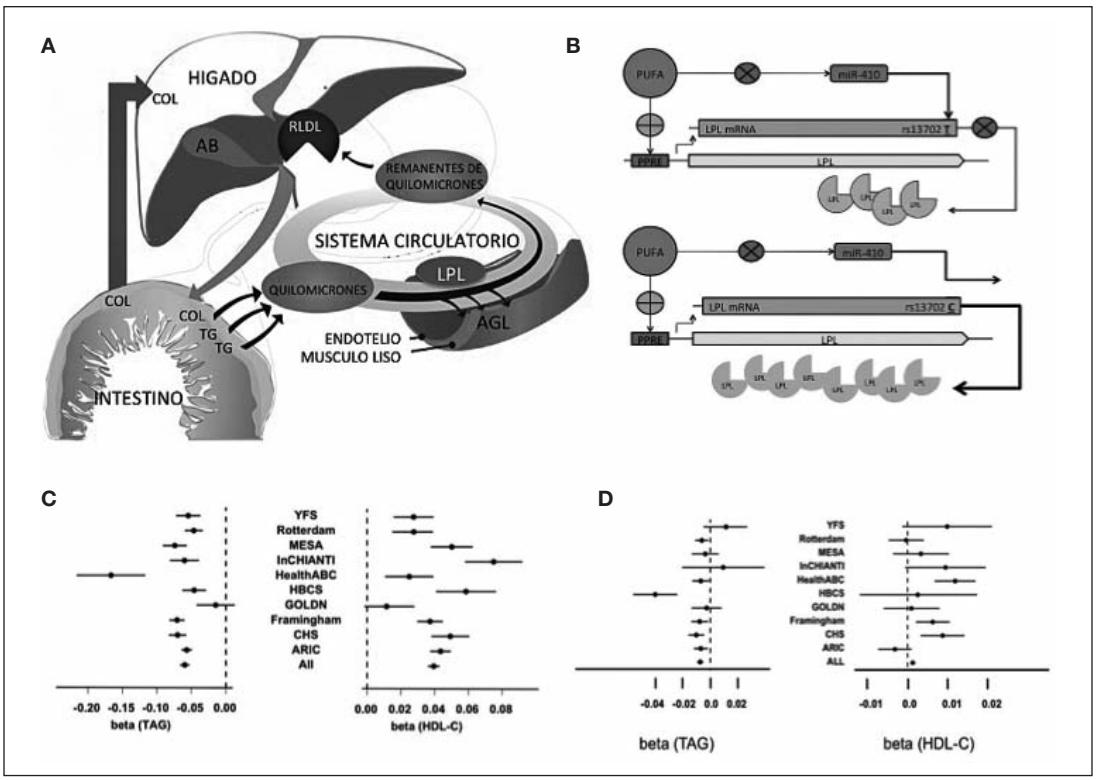
Quizá sea esta uno de los retos más importantes de la investigación de los próximos años. Como ejemplo tenemos los microRNAs, desconocidos hasta hace poco más de 10 años. Ahora conocemos la existencia de miles de ellos y su complejo papel regulador en la mayoría de los genes humanos y de las otras especies. Esta regulación tiene lugar mediante su unión a las zonas 3' de los ARN mensajeros y de esta manera definen su capacidad de guiar la síntesis de proteínas específicas. Muy recientemente se ha demostrado cómo polimorfismos en la zona de unión crean o destruyen nuevos lugares reconocidos por dichos microRNAs. Por lo tanto, su función así como su respuesta a componentes de la dieta varía de unos individuos a otros. Ejemplos de tales asociaciones e interacciones se encuentran, entre otros, en los genes de la perilipina 4 (PLIN4)[16] y de la lipoproteína lipasa (LPL)[17]. Todavía más revolucionario es el concepto de que esta regulación por parte de los microRNAs puede tener lugar no sólo debido a los microRNAs endógenos sino también como resultado de la ingestión de los contenidos en alimentos que consumimos[18]. Ilustremos un poco más los ejemplos que mencionábamos arriba (PLIN4 y LPL). PLIN4 es un miembro de la familia de proteínas presentes en los glóbulos de almacenamiento de grasa, principalmente en los adipocitos. Previamente habíamos demostrado asociaciones interesantes entre otro miembro de la familia (PLIN1) y obesidad[19,20,21], pero además demostramos en el caso de la PLIN4 que había interacciones significativas entre este gen, los ácidos grasos de la dieta y variables antropométricas. Estos análisis fueron llevados a cabo en los estudios de Framingham y GOLDN. Nuestros resultados demostraron interacciones significativas entre un polimorfismo de la PLIN4 (rs8887), consumo de omega-3 y medidas antropométricas. Lo más interesante de nuestros resultados fue que el análisis *in silico* del polimorfismo nos permitió observar que el alelo mutado resultaba en la creación de un sitio de unión del microRNA 522 (miR-522), que podría ser el mecanismo que daba origen a los resultados obtenidos.

Algo similar demostramos más recientemente para la lipoproteína lipasa (LPL)[17]. En este caso investigamos la asociación de una variante genética de LPL (rs13702) con concentraciones plasmáticas de lípidos en 10 cohortes diferentes. El alelo menor de rs13702 parece que destruye un sitio de unión del microRNA-410 (miR-410). Nuestros resultados demuestran que la asociación del polimorfismo con triglicéridos (TGs) era de $p = 3.18 \times 10^{-42}$y colesterol en HDL de 1.35×10^{-32} con cada copia del alelo mutado estando asociado con una disminución de TGs de 0,060 mmol/l y con un aumento en HDL-C de 0,041 mmol/l (Figura 1). También evaluamos la interacción entre este polimorfismo y el consumo de ácidos grasos. Los resultados mostraron una interacción significativa entre rs13702, el consumo de ácidos grasos poli-insaturados y los niveles de TGs en el sentido de que los ácidos grasos poli-insaturados aumentaban la asociación inversa entre este polimorfismo y TGs.

NUESTROS OTROS GENOMAS

Otro elemento que está adquiriendo una creciente relevancia en el campo de la Nutrigenómica es la microbiota: el conjunto de comunidades microbianas que alberga nuestro cuerpo. Estecontiene trillones de microorganismos – de hecho tan solo el 10% de nuestras células son "humanas" - con los que, en condiciones normales, mantenemos una relación simbiótica. Estos microbios colonizan nuestra piel y mucosas desde el momento del nacimiento y juegan un papel vital en nuestra nutrición, desarrollo e inmmunomodulación. Especial importancia ha de darse a la microbiota gastrointestinal por su complejidad y potencial. Dicho ecosistema está formado por una gran variedad de microorganismos cuyo conjunto de genes (microbioma) es de un tamaño aproximadamente 150 veces superior al genoma humano.

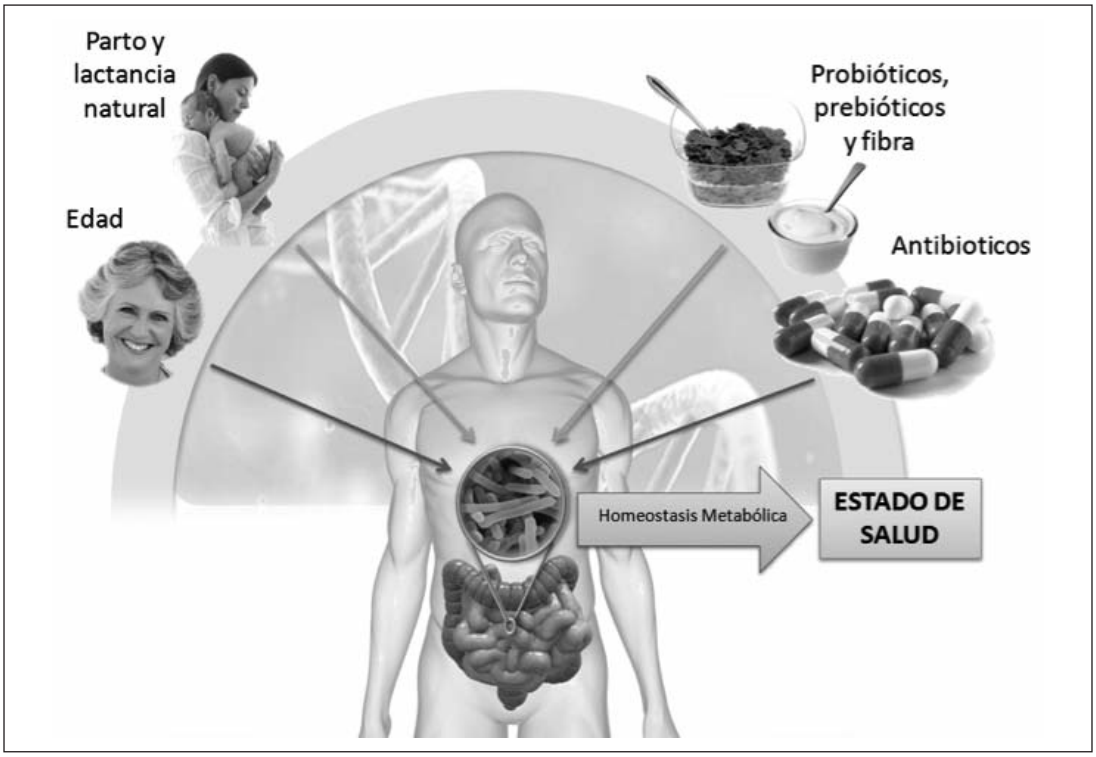
Figura 1. A. Transporte y metabolismo de la grasa de la dieta del intestino al hígado. Los quilomicrones sintetizados en el intestino son metabolizados a remanentes de quilomicrones por la enzima lipoproteína lipasa antes de ser internalizados en el hígado. B. Esquema del efecto del polimorfismo rs13702 T/C sobre la unión del microRNA 410 y su efecto sobre la síntesis de la lipoproteina lipasa. C. Metaanalisis de la asociación entre el polimorfismo y los niveles de triglicéridos y de colesterol en HDL.D. Metaanalisis de la interacción entre el polimorfismo y el consumo de ácidos grasos poli-insaturados sobre los niveles de triglicéridos y de colesterol en HDL.



A pesar de que la distribución filotípica de la flora bacteriana se mantiene estable en gran medida en individuos sanos, existe una constante colonización por parte de bacterias en tránsito procedentes de los alimentos que ingerimos, que a su vez interaccionan con las especies nativas. La composición de nuestra microbiota evoluciona a lo largo de nuestra vida y en respuesta a estímulos tanto internos como externos, pero recientes asociaciones entre cambios en la misma y patologías como la obesidad, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, cáncer de colon y enfermedad inflamatoria intestinal han despertado un gran interés en el estudio de las interacciones (o relaciones causa/efecto) entre la microbiota, el genoma del huésped, factores ambientales como la dieta y numerosas afecciones destacando las citadas.

Un estudio reciente, realizado en ratones[22], demostró la interacción entre el genotipo del huésped, la dieta y la microbiota. El objeto de esta investigación era el estudio de la relación entre la ausencia o presencia de glicanos fucosilados en el huésped (dependiendo de su genotipo Fut2), la composición de la microbiota, cambios en la expresión de sus genes y efectos en procesos metabólicos todo ello relacionado con el contenido de carbohidratos de la dieta. Como sabemos, los diferentes filos bacterianos presentes en el intestino nos permiten digerir nutrientes que de otra forma no podrían ser metabolizados. El microbioma humano contiene muchos más genes relacionados con procesos metabólicos que nuestro propio genoma (Figura 2), que pueden

Figura 2. Interacciones entre microbiota intestinal, etapas vitales, factores ambientales y genes.



El feto se desarrolla en un ambiente aséptico hasta el momento del alumbramiento cuando es inoculado con las bacterias presentes en la mucosa vaginal de la madre o en el caso de cesárea con las bacterias presentes en el entorno. La lactancia materna estimula el crecimiento de bifidobacterias y bacterias productoras de ácido láctico, con pocos bacteroides, coliformes y clostridios. Por el contrario, los que reciben fórmulas infantiles tienen un mayor número de bacteroides, clostridios y otras bacterias entéricas. La dieta, los antibióticos y otros xenobioticos también pueden afectar a la variedad y composición de la flora intestinal. Así mismo, el envejecimiento causa una disminución de la variedad de la microbiota. A esto hay que añadir que el genoma del individuo puede influir sobre las características de su microbiota.

permitirnos alcanzar una mayor aprovechamiento energético de los alimentos ingeridos. Además, varios estudios han demostrado que los filos bacterianos presentes difieren entre individuos sanos y enfermos, delgados y obesos[23]. Por ejemplo, la composición de la microbiota en individuos de elevado IMC se ve enriquecida en especies del filo Firmicutes, que suelen asociarse a efectos negativos. Por el contrario, las especies pertenecientes al género Bacteroides se consideran beneficiosas. El estudio citado demostró un incremento de la representación de estos microorganismos beneficiosos causado por la ausencia de fucosa en el huésped y en respuesta a una dieta rica en carbohidratos. Por lo tanto, este genotipo que cambia la composición de la mucosa intestinal tendría un efecto sobre la composición de la microbiota también. Sin embargo, este incremento de Bacteroides dejó de observarse al cambiar la alimentación de los ratones por una dieta deficiente en carbohidratos, que ilustra tanto la capacidad adaptativa de la microbiota como el importante efecto de la dieta, que eclipsa incluso al genotipo del huésped, sobre la microbiota intestinal.

Una mejor comprensión del rol de la microbiota en la salud humana permitirá desarrollar nuevas medidas preventivas y terapeúticas. En los últimos años se ha demostrado la eficacia del transplante de microbiota fecal en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y, al igual que

el consumo de alimentos pre- y pro-bióticos se ha extendido e integrado rápidamente en la sociedad, es lógico pensar que al avanzar en el estudio de estas interacciones del triángulo nutriente-genoma-microbiota se podrán elaborar recomendaciones personalizadas para modificar la dieta de forma que esta tenga un efecto positivo sobre la microbiota que a su vez mediará una mejora en la salud y el bienestar del individuo.

Uno de los mayores problemas a la hora de estudiar las complejas interacciones entre la dieta, los genes y la salud es la gran dificultad que se presenta a la hora de obtener datos nutricionales fiables. La gran mayoría de los estudios realizados con el fin de esclarecer dichas asociaciones utilizan cuestionarios nutricionales que, a pesar de haber sido científicamente validados y aceptados durante décadas, son extremadamente ineficaces y resultan en una colección de datos imprecisos[24].

Es fácil comprender el porqué de esta situación: rellenar un cuestionario en el que se nos pregunta con qué frecuencia se ha consumido un alimento (a veces generalizando, al agrupar los alimentos en familias) en el último mes, o incluso año, de forma precisa sería un reto para cualquiera de nosotros. Además, aunque se lograra reflejar de forma fidedigna la frecuencia de ingesta de estos alimentos mediante el uso de diarios, la variabilidad existente entre alimentos aparentemente idénticos, no solo productos naturales sino incluso alimentos procesados estandarizados y elaborados por un mismo fabricante en un mismo lote, es muy grande al nivel molecular o incluso a nivel nutriente.

Con el fin de disminuir los errores introducidos por esta serie de causas, la solución actual suele basarse en la utilización de cantidades específicas de alimentos bien caracterizados en el laboratorio y su administración a los participantes de cada estudio en unas condiciones muy controladas. Esto supone una gran dificultad añadida si se tiene en cuenta el tamaño muestral que estos estudios requieren. En el futuro próximo, la necesidad de este control y colección de datos nutricionales podría ser sustituída por análisis metabolómicos que proporcionarían un método más idóneo de caracterización dietética mediante la identificación de metabolitos en muestras biológicas (por ejemplo plasma u orina) que permitirían no solo obtener información sobre qué alimentos han sido ingeridos y en qué cantidades sino también sobre cómo cada individuo los metaboliza, y así evitar en la medida posible la introducción de errores y complejidad añadida derivada del poco idóneo método actual.

CONCLUSIÓN

A la hora de considerar las interacciones entre nuestro genoma y la dieta tenemos que hacerlo de una manera global incluyendo el ambiente en su totalidad, poniendo énfasis en la relación tan estrecha que existe entre nuestro aparato digestivo y el cerebro. No debemos olvidar que “no estamos solos” y que estamos acompañados de la miríada de genomas presentes en nuestro microbioma y cuya contribución al nuestro sólo estamos empezando a comprender. Otro aspecto que será de gran interés será el epigenoma que apenas empezamos a entender y por último y como ya he destacado, el factor tiempo, la cronobiología, debe ocupar un papel importante en las investigaciones y las recomendaciones.

La medicina del futuro se ha definido como de las cuatro “Ps” (predicción, prevención, personalización, participación). Para que así ocurra la genética debe jugar un papel esencial para conseguir esa elusiva salud y prolongarla el mayor tiempo posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2004;5:71-118.
2. Perry GH, Dominy NJ, Claw KG, Lee AS, Fiegler H, Redon R, Werner J, Villanea FA, Mountain JL, Misra R, Carter NP, Lee C, Stone AC. Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. Nat Genet. 2007 Oct;39(10): 1256-60.
3. Ordovas JM, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Couture P, Coltell O, Wilson PW, Schaefer EJ, Tucker KL. Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism: evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. Circulation. 2002 Oct 29;106(18):2315-21.
4. Corella D, Arnett DK, Tsai MY, Kabagambe EK, Peacock JM, Hixson JE, Straka RJ, Province M, Lai CQ, Parnell LD, Borecki I, Ordovas JM. The -256T>C polymorphism in the apolipoprotein A-II gene promoter is associated with body mass index and food intake in the genetics of lipid lowering drugs and diet network study. Clin Chem. 2007 Jun;53(6):1144-52.
5. Corella D, Peloso G, Arnett DK, Demissie S, Cupples LA, Tucker K, Lai CQ, Parnell LD, Coltell O, Lee YC, Ordovas JM. APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. Arch Intern Med. 2009 Nov 9;169(20):1897-906.
6. Corella D, Tai ES, Sorlí JV, Chew SK, Coltell O, Sotos-Prieto M, García-Rios A, Estruch R, Ordovas JM. Association between the APOA2 promoter polymorphism and body weight in Mediterranean and Asian populations: replication of a gene-saturated fat interaction. Int J Obes (Lond). 2011 May;35(5):666-75.
7. Qi Q, Chu AY, Kang JH, Jensen MK, Curhan GC, Pasquale LR, Ridker PM, Hunter DJ, Willett WC, Rimm EB, Chasman DI, Hu FB, Qi L. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. N Engl J Med. 2012 Oct 11;367(15): 1387-96.
8. Hindy G, Sonestedt E, Ericson U, Jing XJ, Zhou Y, Hansson O, Renström E, Wirfält E, Orho-Melander M. Role of TCF7L2 risk variant and dietary fibre intake on incident type 2 diabetes. Diabetologia. 2012 Oct;55(10):2646-54.
9. Corella D, Carrasco P, Sorlí JV, Estruch R, Rico-Sanz J, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Covas MI, Coltell O, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Ruiz-Gutiérrez V, Warnberg J, Fiol M, Pintó X, Ortega-Azorín C, Muñoz MÁ, Martínez JA, Gómez-Gracia E, González JI, Ros E, Ordovás JM. Mediterranean Diet Reduces the Adverse Effect of the TCF7L2-rs7903146 Polymorphism on Cardiovascular Risk Factors and Stroke Incidence: A randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3803-11.
10. Do R, Xie C, Zhang X, Männistö S, Harald K, Islam S, Bailey SD, Rangarajan S, McQueen MJ, Diaz R, Lisheng L, Wang X, Silander K, Peltonen L, Yusuf S, Salomaa V, Engert JC, Anand SS; INTERHEART investigators. The effect of chromosome 9p21 variants on cardiovascular disease may be modified by dietary intake: evidence from a case/control and a prospective study. PLoS Med. 2011 Oct;8(10): e1001106.
11. Garaulet M, Lee YC, Shen J, Parnell LD, Arnett DK, Tsai MY, Lai CQ, Ordovas JM. CLOCK genetic variation and metabolic syndrome risk: modulation by monounsaturated fatty acids. Am J ClinNutr. 2009 Dec;90(6):1466-75.
12. Garaulet M, Lee YC, Shen J, Parnell LD, Arnett DK, Tsai MY, Lai CQ, Ordovas JM.Genetic variants in human CLOCK associate with total energy intake and cytokine sleep factors in overweight subjects (GOLDN population). Eur J HumGenet. 2010 Mar;18(3):364-9.
13. Garaulet M, Corbalán MD, Madrid JA, Morales E, Baraza JC, Lee YC, Ordovas JM. CLOCK gene is implicated in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme based on the Mediterranean diet. Int J Obes (Lond). 2010 Mar;34(3):516-23.
14. Garaulet M, Sánchez-Moreno C, Smith CE, Lee YC, Nicolás F, Ordovás JM. Ghrelin, sleep reduction and evening preference: relationships to CLOCK 3111 T/C SNP and weight loss. PLoS One. 2011 Feb 28;6(2):e17435.
15. Food4Me. (2011) [online] Dublin. Disponible en <http://www.food4me.org/es/>. [Ultimo acceso: 5 Noviembre 2013].
16. Richardson K, Louie-Gao Q, Arnett DK, Parnell LD, Lai CQ, Davalos A, Fox CS, Demissie S,

BIBLIOGRAFÍA

Cupples LA, Fernandez-Hernando C, Ordovas JM. The PLIN4 variant rs8887 modulates obesity related phenotypes in humans through creation of a novel miR-522 seed site. PLoS One. 2011 Apr 20;6(4):e17944.

17. Richardson K, Nettleton JA, Rotllan N, Tanaka T, Smith CE, Lai CQ, Parnell LD, Lee YC, Lahti J, Lemaitre RN, Manichaikul A, Keller M, Mikkilä V, Ngwa J, van Rooij FJ, Ballentyne CM, Borecki IB, Cupples LA, Garcia M, Hofman A, Ferrucci L, Mozaffarian D, Perälä MM, Raitakari O, Tracy RP, Arnett DK, Bandinelli S, Boerwinkle E, Eriksson JG, Franco OH, Kähönen M, Nalls M, Siscovick DS, Houston DK, Psaty BM, Viikari J, Witteman JC, Goodarzi MO, Lehtimäki T, Liu Y, Zillikens MC, Chen YD, Uitterlinden AG, Rotter JI, Fernandez-Hernando C, Ordovas JM. Gain-of-Function Lipoprotein Lipase Variant rs13702 Modulates Lipid Traits through Disruption of a MicroRNA-410 Seed Site.Am J Hum Genet. 2013 Jan 10;92(1):5-14.

18. Zhang L, Hou D, Chen X, Li D, Zhu L, Zhang Y, Li J, Bian Z, Liang X, Cai X, Yin Y, Wang C, Zhang T, Zhu D, Zhang D, Xu J, Chen Q, Ba Y, Liu J, Wang Q, Chen J, Wang J, Wang M, Zhang Q, Zhang J, Zen K, Zhang CY. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. Cell Res. 2012 Jan;22(1):107-26.

19. Qi L, Shen H, Larson I, Schaefer EJ, Greenberg AS, Tregouet DA, Corella D, Ordovas JM. Gender-specific association of a perilipin gene haplotype with obesity risk in a white population.Obes Res. 2004 Nov;12(11):1758-65.

20. Corella D, Qi L, Sorlí JV, Godoy D, Portolés O, Coltell O, Greenberg AS, Ordovas JM. Obese subjects carrying the 11482G>A polymorphism at the perilipin locus are resistant to weight loss after dietary energy restriction. J ClinEndocrinol Metab. 2005 Sep;90(9):5121-6.

21. Smith CE, Tucker KL, Yiannakouris N, Garcia-Bailo B, Mattei J, Lai CQ, Parnell LD, Ordovás JM. Perilipin polymorphism interacts with dietary carbohydrates to modulate anthropometric traits in hispanics of Caribbean origin. J Nutr. 2008 Oct;138(10):1852-8.

22. Kashyap PC, Marcobal A, Ursell LK, Smits SA, Sonnenburg ED, Costello EK, Higginbottom SK, Domino SE, Holmes SP, Relman DA, Knight R, Gordon JI, Sonnenburg JL. Genetically dictated change in host mucus carbohydrate landscape exerts a diet-dependent effect on the gut microbiota. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Oct 15;110(42):17059-64.

23. Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes. Clin Chem. 2013 Apr;59(4):617-28.

24. Archer E, Hand GA, Blair SN. Validity of U.S. Nutritional surveillance: National health and nutrition examination survey caloric energy intake data, 1971-2010. PLoS One. 2013 Oct 9;8(10): e76632.

Vino, alcohol, polifenoles y enfermedad cardiovascular

Estruch, R.

Vino, alcohol, polifenoles y enfermedad cardiovascular

Estruch, R.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.
CIBER Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

El consumo de cantidades excesivas de alcohol da lugar a un gran número de problemas médicos, sociales y laborales. De hecho, los perjuicios del alcohol se conocen desde la antigüedad. En el libro del *Génesis* ya se relata uno de los primeros episodios conocidos que demuestran los peligros del alcohol. Tras el diluvio universal, una vez Noé abandonó el arca, "empezó a beber vino hasta emborracharse" y sus hijos tuvieron que protegerle para evitar que se lastimara. Desde entonces, las consecuencias del consumo excesivo de alcohol son bien conocidas, incluida la intoxicación alcohólica aguda, el síndrome de dependencia al alcohol, cirrosis hepática, pancreatitis, hipertensión arterial, accidentes vasculares cerebrales, miocardiopatía dilatada, arritmias cardiacas y muerte súbita, entre otras[1,2].

Por otro lado, son muchos los seres humanos que creen en los efectos beneficiosos de las bebidas alcohólicas en general y del vino en particular sobre el organismo. Así, por ejemplo, merece destacarse que se hallaron restos de un vino único, el *shedeh*, en la tumba del faraón Tutankhamon, para que éste pudiera disfrutar de su bebida en su largo viaje a la otra vida[3]. Sin embargo, la primera evidencia científica de una relación positiva entre consumo de alcohol y enfermedad cardiovascular data de la primera mitad del siglo XX, cuando los médicos anatomopatólogos empezaron a relatar que los pacientes que habían fallecido de una cirrosis hepática alcohólica presentaban unas arterias sin ninguna lesión de arteriosclerosis. Desde entonces, los resultados de numerosos estudios epidemiológicos publicados sugieren que el consumo moderado de vino, pero también de otras bebidas alcohólicas, reduce tanto la mortalidad global como mortalidad por cardiopatía isquémica. En un reciente meta-análisis de 34 estudios prospectivos de cohorte con más de 1 millón de participantes y casi 100.000 muertes se observó que la asociación entre consumo de alcohol y mortalidad global seguía siguiendo una curva en J[4]. Las evidencias actuales señalan, pues, que el consumo moderado de alcohol tiene un efecto protector sobre la incidencia de enfermedad coronaria[5-9], enfermedad cerebrovascular[10-11], arteriopatía periférica[12] y más recientemente sobre la insuficiencia cardíaca[13]. También se han referido los efectos positivos del consumo moderado de alcohol sobre la calidad de vida, función cognitiva, demencia y longevidad. Estos efectos positivos se han observado en una gran variedad de pacientes, incluidos diabéticos, hipertensos y pacientes que han sufrido un infarto de miocardio.

Correspondencia: Ramón Estruch. RESTRUCH@clinic.ub.es

No obstante, existen notables discrepancias sobre los efectos específicos de los distintos tipos de bebida (vino, cerveza y licores) sobre el sistema cardiovascular, los posibles mecanismos protectores de las bebidas alcohólicas y también sobre si estos posibles efectos positivos se deben al componente alcohólico (etanol) de estas bebidas, a los productos no alcohólicos que contienen, principalmente polifenoles, o a ambos.

NIVEL DE EVIDENCIA CIENTÍFICA

En el momento de la *Medicina Basada en la Evidencia*, todas las recomendaciones deberían basarse en la "utilización consciente, explícita, y juiciosa de la mejor evidencia científica disponible". El nivel de evidencia científica más elevado (categoría Ia) se obtiene con ensayos clínicos de distribución aleatoria. Las conclusiones obtenidas de estudios de cohorte tienen menos valor. En este sentido, algunos autores han cuestionado los resultados de los estudios epidemiológicos, ya que los bebedores moderados de vino suelen tener mayor poder adquisitivo, siguen una dieta más sana y equilibrada y realizan más ejercicio, por lo que la menor morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica que presentan los bebedores moderados podría estar influenciada por estos factores de confusión y no depender únicamente del consumo de vino[14]. Por todo ello, para determinar en qué medida el consumo moderado de vino tiene realmente un *efecto cardioprotector* deberían realizarse ensayos clínicos aleatorizados en los que se controlen adecuadamente los factores de confusión, especialmente la dieta seguida por los participantes y el ejercicio que realizan. Por otra parte, muchos de estos estudios se han realizado en voluntarios sanos, y pocos en pacientes con alto riesgo cardiovascular (prevención primaria), en los que resultaría más fácil valorar cambios en un espacio de tiempo relativamente corto.

MECANISMOS PROTECTORES

Efectos sobre los factores clásicos de riesgo vascular

Tabla 1. Mecanismos de los efectos beneficiosos del consumo moderado de alcohol.

Prevención de las lesiones arteriales • Reducción de la presión arterial • Incremento de la sensibilidad a la insulina • Aumento del HDL-colesterol • Disminución de la oxidación del LDL-colesterol • Cambios en el endotelio de la pared arterial • Reducción homocisteinemia
Prevención de la trombosis arterial • Inhibición de la formación del coágulo • Reducción de la agregación de las plaquetas • Activación del sistema fibrinolítico

La **Tabla 1** detalla los posibles mecanismos de los efectos beneficiosos de consumo moderado de bebidas alcohólicas sobre el sistema cardiovascular. Hasta el momento, la mayoría de estudios se han centrado en los efectos del consumo de alcohol sobre las lipoproteínas y la coagulación. Clásicamente se ha considerado que el mayor efecto protector del alcohol sobre la arteriosclerosis está mediado por el efecto del etanol sobre el HDL–colesterol[15]. Otro efecto beneficioso del consumo de alcohol se ha atribuido a su capacidad de inhibir/reducir la oxidación del LDL-colesterol. Asimismo, varios estudios *in vitro* y *ex vivo* han demostrado la capacidad antioxidante del vino[16-17]. No obstante, los estudios realizados hasta el momento han mostrado resultados dispares. Algunos grupos[18-19] observaron que el consumo de vino tinto reducía la resistencia a la oxidación *ex vivo* de las LDL, mientras que el vino blanco tenía el efecto contrario. En cambio, otros[20] no encontraron ningún efecto antioxidante *in vivo,* ni tras el consumo de vino blanco ni de vino tinto dealcoholizado, por lo que los efectos antioxidantes del vino lo atribuyeron a su contenido alcohólico. En un estudio realizado por el grupo del Hospital Clínic de Barcelona se observó que el consumo moderado de alcohol, tanto en forma de ginebra como de vino, reducía la tasa de oxidación de las LDL y la formación de conjugados dienes, pero la

peroxidación de las lipoproteínas evaluada por la cantidad de malondialdehído en plasma y en las partículas de LDL sólo disminuyó tras el consumo moderado de vino[21]. También merece destacarse el estudio realizado por I. Shai y colaboradores[22] en Israel que analizaron los efectos protectores del consumo moderado de vino en pacientes diabéticos y comprobaron que los bebedores moderados de vino presentaban reducción significativa de la glucemia basal a los 3 meses que el grupo control. En este mismo sentido, otros autores han obtenido resultados similares con vino blanco fermentado en presencia de sus hollejos[23] o con diversos polifenoles contenidos en el vino tinto como quercetina, epicatequina, trans-resveratrol[24]. Por otra parte, el efecto antioxidante sobre las partículas de LDL por parte de las bebidas alcohólicas también se ha relacionado con un incremento de actividad de la enzima paraoxonasa, que es una esterasa asociada a las partículas de HDL-colesterol[25]. Todos estos datos parecen indicar que el efecto anti-oxidante del vino podría ser debido tanto al etanol que contiene como a sus componentes no alcohólicos.

Como la principal manifestación de la arteriosclerosis, el síndrome coronario agudo, suele deberse a una trombosis vascular sobre lesiones arterioscleróticas previas, también se han estudiado los efectos del consumo moderado de alcohol sobre las funciones hemostáticas y fibrinolíticas. Numerosos estudios han demostrado que, tanto el alcohol como el vino, tienen un efecto antiagregante plaquetario y anticoagulante al inhibir determinados factores de la coagulación, además de favorecer la fibrinolisis, que facilitaría la disolución de los posibles coágulos[26]. No obstante, también en este campo todavía es necesario realizar nuevos estudios para determinar si efecto del vino sobre la hemostasis y la fibrinolisis es superior al de los licores.

OTROS MECANISMOS PROTECTORES

Efecto anti-inflamatorio

Desde hace años la arteriosclerosis ya no se considera una enfermedad debida a una simple acumulación de lípidos en la pared arterial[27], sino que se trataría de un *proceso inflamatorio* con respuestas celulares y moleculares específicas sobre la pared vascular, diferentes a las enfermedades vasculares inflamatorias más tradicional conocidas como las vasculitis. Esta respuesta inflamatoria estaría mediada por un grupo de moléculas especializadas denominadas *moléculas de adhesión* que se expresan en las membranas celulares como respuesta a diversos estímulos y que posibilitan la interacción y paso de los leucocitos circulantes al endotelio vascular[28]. Esta "hipótesis inflamatoria" de la arteriosclerosis viene avalada por numerosas evidencias experimentales. Los animales carentes de una o varias moléculas de adhesión (ICAM-1, CD-11, P-selectina) presentan menos lesiones arterioscleróticas que los animales control[29]. Asimismo, anticuerpos monoclonales dirigidos contra diversas moléculas de adhesión (b2-integrinas, ICAM-1, P-selectina) inhiben la adhesión de los monocitos a las placas de ateroma humana *in vitro*[30]. También se ha comprobado que la interacción de la molécula endotelial VCAM-1 con la molécula VLA-4 de monocitos y linfocitos T se acompaña de una acumulación de estas células en los modelos experimentales de arteriosclerosis[31]. Por último, se ha observado un incremento de la expresión de ICAM-1 en la superficie luminal de las placas de ateroma humanas, lo que sugiere que el papel de esta molécula es el reclutamiento de células mononucleares (monocitos y linfocitos T) en las lesiones arterioscleróticas. Asimismo, los pacientes con factores clásicos de riesgo vascular como hiperlipidemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus y tabaquismo presentan un incremento de las moléculas de adhesión endoteliales[32]. De este modo, existen múltiples evidencias de que las moléculas de adhesión endotelial y de sus contra-receptores en las células mononucleares circulantes participarían en las fases iniciales de la arteriosclerosis facilitando la adhesión y posterior migración de los monocitos al espacio subendotelial.

Estudios recientes han sugerido que el alcohol podría ejercer un efecto anti-inflamatorio (inmunomodulador) y de esta forma frenar o incluso impedir la aparición y/o desarrollo de la arteriosclerosis. Así, la liberación local de alcohol o el consumo moderado de alcohol reduce la hiperplasia de la neoíntima tras una lesión inducida por balón en las arterias coronarias del cerdo y en la aorta abdominal de conejos[33]. En humanos sanos, se ha referido que el vino tinto inhibe la activación del factor nuclear kB, en células mononucleares de sangre periférica de varones sanos[34]. Este factor transcripcional es fundamental para la síntesis de moléculas de adhesión e interleuquinas que participan en las primeras fases de la arteriosclerosis. En este mismo sentido, Imhof A et al.[35] han observado una relación en "U" entre el consumo diario de alcohol y diversos marcadores sistémicos de inflamación y Albert MA et al.[36] hallaron que los bebedores moderados tenían una concentración plasmática de proteína C reactiva significativamente menor que los abstemios, independientemente de la concentración de HDL-colesterol. En esta misma línea, en nuestro grupo se ha comprobado que el consumo de dosis moderadas de bebidas alcohólicas (20–40 g al día) reduce la concentración de sICAM-1 y sVCAM-1, comparado con varones abstemios totales (consumo de menos de 20 g al mes) y dos grupos de pacientes alcohólicos crónicos (consumo entre 80 y 150 g de alcohol al día y más de 150 g al día), lo que sugiere que la curva de la relación entre concentración sérica de moléculas solubles de adhesión endotelial y el consumo de alcohol sigue la forma de una "J"[37].

Efectos sobre la función vascular

La disfunción endotelial, secundaria a estrés oxidativo y otras causas, parece jugar un importante papel en el desarrollo de la arteriosclerosis y la aparición de sus manifestaciones clínicas. Asimismo, estudios recientes indican que la disfunción endotelial coronaria predice la futura aparición de complicaciones cardiovasculares. Algunos autores como Shimada et al.[38] determinaron la velocidad del flujo sanguíneo coronario antes y después de la ingesta de vino tinto, vino blanco y vodka. El flujo sanguíneo coronario sólo aumentó de forma significativa tras la ingesta de vino. Asimismo, es interesante subrayar que la ingesta de mosto también mejoró de forma significativa el flujo coronario en 15 pacientes afectos de una cardiopatía coronaria[39]. La función endotelial también puede valorarse de forma no invasiva en la circulación periférica, ya que la medida ecográfica de la función endotelial en la arteria braquial se correlaciona con la de las arterias coronarias[40]. Varios estudios han analizado los efectos de la administración aguda de vino y mosto en series cortas de pacientes, y algunos, pero no todos, han observado una mejoría de la función endotelial a las 6 horas de la intervención[41].

Por otra parte, la administración de resveratrol y quercitina, causa una vasodilatación de la aorta aislada, posiblemente al estimular la producción de óxido nítrico, pero también a través de mecanismos independientes de esta sustancia. Como el resveratrol tiene una estructura similar a ciertos estrógenos sintéticos como el dietilestilbestrol, no extraña que sus efectos sean similares a los de los estrógenos sobre el sistema circulatorio como, por ejemplo, relajar los vasos contracturados, inhibir la entrada de calcio, estimular la síntesis de prostaciclina y aumentar la expresión de la sintasa de óxido nítrico. Finalmente, también se ha referido que el extracto de vino reduce la síntesis de endotelina-1, un potente vasoconstrictor, en cultivos de células endoteliales de aorta de bovinos[42]. También se ha comprobado que kaempferol induce una vasodilatación dependiente e independiente del endotelio y que este mismo polifenol inhibe la apoptosis de las fibras musculares lisas inducida por partículas oxidadas de LDL[43].

Efectos diferenciales de los componentes del vino: etanol y/o polifenoles

El vino contiene esencialmente agua, etanol, ácidos orgánicos, aldehídos, cetonas, ésteres y numerosos compuestos fenólicos. La biodisponibilidad del etanol se conoce bien, y la de los dife-

rentes compuestos fenólicos también ha sido ampliamente estudiada, pero todavía no se ha relacionado con los efectos saludables o perjudiciales del vino.

Etanol

El consumo excesivo de etanol tiene efectos tóxicos sobre el sistema cardiovascular y causa hipertensión arterial, arritmias cardíacas, muerte súbita y una afectación del miocardio que se conoce como miocardiopatía alcohólica. No obstante, el alcohol no produce los mismos efectos sobre todos los pacientes, de modo que algunos sujetos parecen ser más sensibles a los efectos tóxicos del alcohol como las mujeres[44] o los familiares de pacientes con miocardiopatía alcohólica[45]. Se está buscando una explicación genética a esta variabilidad individual y así, por ejemplo, en el grupo del Hospital Clinic de Barcelona se ha hallado una relación entre determinados polimorfismos del gen de la enzima conversora de la angiotensina y el desarrollo de una miocardiopatía alcohólica[46]. Por otra parte, como muchos estudios epidemiológicos no hallan diferencias entre los efectos beneficiosos de las distintas bebidas alcohólicas, éstos se atribuyen al etanol que contienen todas estas bebidas. Asimismo, en un estudio caso-control prospectivo[47] se observó que los bebedores moderados que eran homocigóticos para el alelo g_2 de la ADH_3 (metabolizadores lentos del etanol) tenían un riesgo sustancialmente menor de sufrir un infarto de miocardio. Estos resultados sugieren que existen diferencias genéticas en la población que condicionarían que determinados sujetos tengan una mayor susceptibilidad a los efectos beneficiosos de las bebidas alcohólicas.

Polifenoles

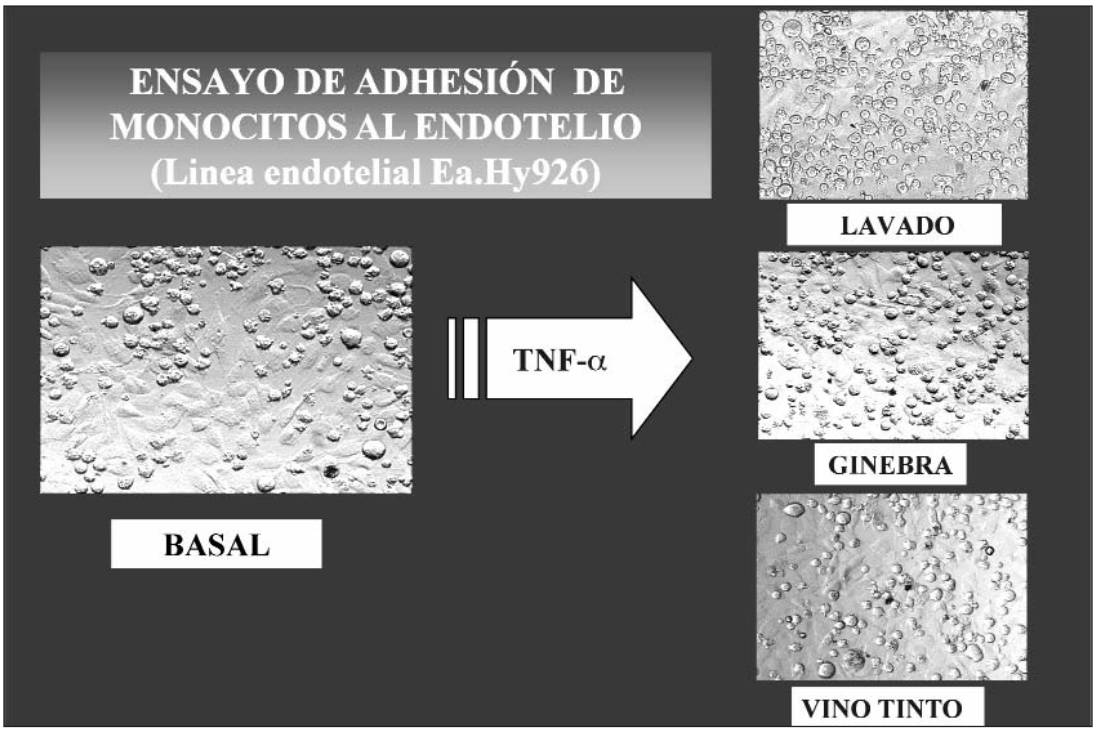
Los polifenoles contenidos en el vino se dividen en: 1). No flavonoides, que incluye hidroxicinanamidas, ácidos hidroxibenzoicos y estilbenos, con el resveratrol como máximo representante; y 2). Flavonoides, que incluyen flavanoles (catequina y proantocianidina), flavonoles (quercitina, kaempferol y myrecitina) y antocianos. Estos productos proceden de la piel de la uva y tienen gran importancia enológica al dar el color, esencia y sabor al vino. Desde el punto de vista biológico, se ha comprobado en estudios tanto *in vitro* como *ex vivo* que los polifenoles tienen un efecto antioxidante muy superior a la vitamina E[48]. Por esto, se ha sugerido que las propiedades antioxidantes de los polifenoles podrían retrasar el inicio de la aterogénesis al reducir la oxidación de las partículas de LDL, un paso fundamental en la aterogénesis. En este mismo sentido, se ha observado que el consumo moderado de vino en humanos o la administración de polifenoles a animales de experimentación[49] retrasa la oxidación de las LDL, reduce la concentración de malon dialdehido en plasma y en las propias partículas de LDL (un parámetro muy sensible de medida del estado de oxidación), e incluso reduce la progresión de distintos aspectos de la arteriosclerosis aórtica en animales extremadamente sensibles a esta enfermedad (deficientes de apoE).

Los efectos antioxidantes y antiinflamatorios de los compuestos fenólicos *in vivo* dependen de su absorción, metabolismo y capacidad de excreción en el organismo. Todavía se conoce poco sobre la biodisponibilidad de los fenoles de la dieta y su absorción por el organismo para ejercer su acción protectora donde sea necesario. Los polifenoles, que han demostrado un papel fisiológico, en estudios llevados a cabo *in vitro*, sólo podrán ser verdaderamente efectivos si pueden llegar a los tejidos en concentraciones suficientes que den lugar a un efecto biológico. Por consiguiente, es esencial conocer la absorción, el metabolismo y acumulación de estos polifenoles del vino en el organismo humano y estudiar las bases científicas que sustenten los mecanismos implicados en su potencial beneficio para la salud así como en la prevención de enfermedades, mediante estudios de biodisponibilidad *in vivo*. El resveratrol es uno de los compuestos fenólicos más ampliamente estudiado, ya que se considera el principal responsable de los efectos be-

neficiosos del vino en la salud humana. Muchos estudios han demostrado su actividad antioxidante[50], su habilidad para reducir la síntesis de sustancias proateroscleróticas[42], su actividad preventiva del cáncer[51], su papel neuroprotector[52] y más recientemente su acción inhibidora sobre el sistema de la Sirtulinas, siete familias de genes reguladores relacionados con múltiples enfermedades crónicas e incluso con la longevidad[50]. Pocos autores, sin embargo, han estudiado su perfil metabólico. La caracterización de los metabolitos del resveratrol *in vivo* y específicamente en humanos, nos ayudará a conocer específicamente qué formas metabólicas pueden interaccionar y producir una señal[52], o alcanzar los órganos diana y por lo tanto ser los responsables de su beneficio en la salud[53].

También se han estudiado los efectos de las bebidas alcohólicas sobre el componente inflamatorio de la arteriosclerosis. Se analizaron los efectos de una dosis moderada de vino tinto (30 gramos al día durante 1 mes) y de la misma cantidad de etanol en forma de ginebra (bebida alcohólica con un contenido indetectable de polifenoles) en 40 varones sanos. En este estudio se comprobó que el consumo de ginebra se acompañó de aspectos positivos (reducción de la tensión arterial y la concentración de fibrinógeno, aumento del HDL, reducción de la velocidad de oxidación de las LDL y disminución de la IL-1 sérica), pero también negativos (reducción del ácido fólico sérico y aumento de la expresión de determinadas moléculas de adhesión LFA-1, VLA-4 e ICAM-1). En cambio, después del consumo del vino tinto sólo se apreciaron cambios positivos para el sistema cardiovascular (reducción del fibrinógeno, aumento del HDL-colesterol, disminución del estado de oxidación sérica, aumento del tiempo de latencia, reducción de la ve-

Figura 1. Adhesión de monocitos circulantes tras un periodo de lavado, el consumo de 30 g de alcohol al día en forma de ginebra y el consumo de 30 g de alcohol al día en forma de vino tinto durante 4 semanas. Obsérvese que el número de células (monocitos) adheridas a la placa es mucho menor tras el consumo de vino tinto que tras el consumo de ginebra.



locidad de oxidación de las LDL, disminución de la expresión de las moléculas de adhesión en los monocitos y disminución de ICAM-1 e IL-1 en suero[54-55]. Estos resultados sugieren que el vino podría tener un mayor efecto protector sobre el sistema cardiovascular al reducir la expresión de las moléculas de adhesión monocitarias y endoteliales relacionadas con las primeras etapas de la arteriosclerosis. En este mismo estudio, se ha podido comprobar una mayor reducción de la adhesión de los monocitos extraídos de varones sanos a una monocapa de células endoteliales (línea Ea.hy926), después de consumo de 30 g al día de vino durante un mes, que tras el consumo de una bebida alcohólica con una concentración indetectable de polifenoles (ginebra)[56] (**Figura 1**). Asímismo, se ha referido que el vino tinto inhibe la activación del factor nuclear kb en las células mononucleares circulantes[34], que es factor transcripcional fundamental para la síntesis de moléculas de adhesión e interleuquinas básicas en las primeras fases de la arteriosclerosis. Los efectos del vino blanco sobre las moléculas de adhesión celulares y endoteliales relacionadas con la aparición y progreso de la arteriosclerosis también han resultado ser superiores a los del etanol[57]. El consumo moderado de vino parece tener, pues, un efecto anti-inflamatorio sobre el sistema cardiovascular, que se debe tanto al etanol, como a los compuestos fenólicos que contiene. En este mismo sentido, los resultados de estudios más recientes sugieren que el contenido fenólico del vino modula las moléculas de adhesión leucocitarias, mientras que tanto el etanol como los polifenoles modulan los mediadores inflamatorios solubles[58]. Merece, finalmente, destacarse que la fracción no alcohólica del vino tinto (polifenoles y otros compuestos bioactivos) reduce también la insulino-resistencia, con la consiguiente protección sobre el desarrollo de diabetes[59], y la presión arterial, al disminuir la síntesis endógena de óxido nítrico[60]. Es posible, pues, que los efectos de los distintos tipos de vino sobre el sistema cardiovascular sean diferentes en función de su contenido y tipo de polifenoles, por lo que sería interesante estudiar los efectos de vinos con composiciones diferentes y poder perfilar mejor qué tipo de vino puede ejercer un mayor efecto protector sobre determinadas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saitz R. Unhealthy alcohol use. N Engl J Med. 2005; 352: 596–607.
2. Urbano-Márquez A, Estruch R, Navarro-López F, Grau JM, Mont Ll, Rubin E. The effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle. N Engl J Med. 1989; 320: 409–15.
3. Guasch-Jané MR, Andrés-Lacueva C, Jáuregui O, Lamuela-Raventós RM. The origin of the ancient Egyptian drink Shedeh revealed using LC/MS/MS. J Archaeol Sci. 2006; 33: 98–101.
4. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Iacoviello I, Donati MB, de Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to cardiovascular risk. Eur J Epidemiol. 2011; 26: 833-50.
5. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. N Engl J Med.1997; 337: 1705-14.
6. Renaud S. Guéguen R, Siest G, Salamon R. Wine, beer, and mortality in middle-aged men from eastern France. Arch Intern Med. 1999; 159: 1865-70.
7. Gronbaek M, Becker U, Johansen D, et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. Ann Intern Med. 2000; 133: 411-9.
8. Levantesi G, Marfisi R, Mozaffarian D, et al. Wine consumption and risk of cardiovascular events after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. InT J Cardiol. 2013; 163: 282-7.
9. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. N Engl J Med. 2003; 348: 109-18.
10. Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, et al. Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the

BIBLIOGRAFÍA

role of drinking patterns and usual beverage. Ann Intern Med. 2005; 142: 11-19.

11. Athyros VG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, et al. Association of drinking pattern and alcohol beverage type with the prevalence of metabolic syndrome, diabetes, coronary heart disease, stroke, and peripheral arterial disease in a Mediterranean cohort. Angiology. 2007; 58: 689-97.

12. Vliegenthart R, Geleijnse JM, Hofman A, et al. Alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease: the Rótterdam study. Am J Epidemiol. 2002; 155: 332-8.

13. Djousse L. Gaziano JM. Alcohol consumption and heart failure: a systematic review. Curr Atheroscler Rep. 2008; 10: 117–20.

14. Barefoot JC, Grønbaek M, Feaganes JR, McPherson RS, Williams RB, Siegler IC. Alcoholic beverage preference, diet, and health habits in the UNC Alumni Heart Study. Am J Clin Nutr. 2002; 76: 466-72.

15. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease : systematic review and meta-analysis of intervention studies. BMJ. 2011; 342: d636.

16. Fernández-Pachón MS, Berná G, Otaolaurruchi E, Troncoso AM, Martín F, García-Parrilla MC Changes in antioxidant endogenous enzymes (activity and gene expression levels) after repeated red wine intake. J Agric Food Chem. 2009; 57: 6578-83.

17. Fernández-Pachón MS, Villaño D, Troncoso AM, García-Parrilla MC. Antioxidant capacity of plasma after red wine intake in human volunteers. J Agric Food Chem. 2005; 53: 5024-9.

18. Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. Am J Clin Nutr. 1995; 61: 549-54.

19. Nigdikar SV, Williams NR, Griffin BA, Howard AN. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in vivo. Am J Clin Nutr. 1998; 68: 258-65.

20. De Rijke YB, Demacker PN, Assen NA, Sloots LM, Katan MB, Stalenhoef AF. Red wine consumption does not affect oxidizability of low-density lipoproteins in volunteers. Am J Clin Nutr. 1996; 63: 329-46.

21. Estruch R, Sacanella E, Chiva-Blanch G, et al. Antioxidant effects of moderate consumption of red wine and spirits. A randomized crossover trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011; 21:46-53.

22. Shai I, Wainstein J, Harman-Boehm I, et al. Glycemic effects of moderate alcohol intake among patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007; 30: 3011-6.

23. Caldu P, Hurtado I, Fiol C, Gonzalo A, Mínguez S. White wine reduces the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation. Am J Clin Nutr. 1996; 63: 403-4.

24. Myalgi Y, Miwa K, Inoue H. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation by flavonoids in red wine and grape juice. Am J Cardiol. 1997; 80: 1627-31.

25. Sarandol E,Serdar Z, Dirican M, Safak O. Effects of red wine consumption on serum paraoxonase/arylesterase activities and on lipoprotein oxidizability in healthy-men. J Nutr Biochem. 2003; 14: 507-12.

26. Casani L, Segales E, Vilahur G, Bayes de Luna A, Badimon L. Moderate daily intake of red wine inhibits mural thrombosis and monocyte tissue factor expression in an experimental porcine model. Circulation 2004; 110: 460-5.

27. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Eng J Med. 1999; 340: 115-126.

28. Springer TA, Adhesion receptors of the immune system. Nature 1990; 346: 425-33**.**

29. Hynes RO, Wagner DD. Genetic manipulation of vascular adhesion molecules in mice. J Clin Invest 1996; 98: 2193-5.

30. Poston RN, Johnson-Tidey RR. Localized adhesion of monocytes to human atherosclerotic plaques demonstrated in vitro: implications for atherogenesis. Am J Pathol 1996; 149: 73-80.

31. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, Libby P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte ad-

BIBLIOGRAFÍA

hesion molecule, in rabbit aortic endothelium. Arterios Thromb Vasc Biol 1993;13:197-204.

32. O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, Allen MD, Alpers CE. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content.Circulation 1996; 93: 672-82.

33. Feng AN, Chen YL, Chen YT, Ding YZ, Lin SJ. Red wine inhibits monocyte chemotactic protein-1 expression and modestly reduces neointimal hyperplasia after balloon injury in cholesterol-Fed rabbits. Circulation 1999; 100: 2254-9.

34. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Muñóz-García B, et al. Identification of soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) as a possible biomarker of subclinical atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007; 27: 916-22.

35. Imholf A, Woodward M, Doering A, et al. Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). Eur Heart J. 2004 ; 25: 2092-100.

36. Albert MA Glynn RJ, Ridker PM Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. Circulation 2003; 107: 443-7.

37. Sacanella E, Badia E, Nicolas JM, et al. Different effects of moderate to heavy alcohol consumption on circulating adhesion molecule levels. Thromb Haemost 2002; 88: 52-5.

38. Shimada K, Watanabe H, Hosoda K, Takeuchi K, Yoshikawa J Effect of red wine on coronary flow-velocity reserve.Lancet 1999; 354: 1002.

39. Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA, Aeschlimann S, Folts JD. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. Circulation 1999; 100: 1050-5.

40. Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, et al. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. Circulation 2004; 109: 1609-14.

41. Karatzi K, Karatzis E, Papamichael C, Lekakis J, Zampelas A. Effects of red wine on endothelial function: postprandial studies vs. clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009; 19: 744-50.

42. Corder R, Douthwaite JA, Lees DM, et al Endothelin-1 synthesis reduced by red wine. Nature 2001; 414: 863-4.

43. Ruiz E, Padilla E, Redondo S, Gordillo-Moscoso A, Tejerina T. Kaempferol inhibits apoptosis in vascular smooth muscle induced by a component of oxidized LDL. Eur J Pharmacol 2006; 529: 79-83.

44. Urbano-Márquez A, Estruch R, Fernández-Solá J, Nicolas JM, Paré JC, Rubin E. The greatest risk of alcoholic cardomyopathy and myopathy in women compared to men. JAMA. 1999; 274: 149-154.

45. Estruch R. The cardiovascular effects of alcohol. Med Clin (Barc) 1995; 105: 628-631.

46. Fernández-Sola J, Nicolás JM, Oriola J, Sacanella E, Estruch R, Rubin E, Urbano-Márquez A Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. Ann Intern Med. 2002; 137: 321-6.

47. Hines LR Stampfer MJ, Ma J, et al. Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 344:549-55.

48. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. N Eng J Med 1997; 337: 408-16.

49. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. J Biol Chem. 1997; 272: 20963-6.

50. Mercken EM, de Cabo R. A toast to your health, one drink at a time. Am J Clin Nutr. 2010; 92: 1-2.

51. Rodrigue CM, Porteu F, Navarro N, et al. The cancer chemopreventive agent resveratrol induces tensin, a cell-matrix adhesion protein with signaling and antitumor activities. Oncogene 2005; 24: 3274-84.

52. Dore S. Unique properties of polyphenol stilbenes in the brain: more than direct antioxidant actions; gene/protein regulatory activity. Neurosignals 2005; 14: 61-70.

BIBLIOGRAFÍA

53. Kroon PA, Clifford MN, Crozier A, et al. How should we assess the effects of exposure to dietary polyphenols in vitro? Am J Clin Nutr. 2004; 80: 15-21.

54. Estruch R, Sacanella E, Badia E. et al. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized cross-over trial. Atherosclerosis 2004; 175: 117-23.

55. Estruch R, Sacanella E, Mota F, et al. Moderate consumption of red wine, but not gin, decreases erythrocyte superoxide dismutase activity: A randomized cross-over trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011; 21: 46-53.

56. Badia E, Sacanella E, Fernández-Solá J, et al. Decreased tumor necrosis factor-induced adhesion of human monocytes to endothelial cells after moderate alcohol consumption. Am J Clin Nutr 2004; 80:225-30.

57. Sacanella E, Vazquez-Agell M, Mena MP, et al. Down-regulation of adhesion molecules and other inflammatory biomarkers after moderate wine consumption in healthy women: A randomized trial. Am J Clin Nutr. 2007; 86: 1463-9.

58. Chiva-Blanch G, Urpí-Sardá M, Llorach R, et al. Different effects of polyphenols and alcohol of red wine on the expression of adhesion molecules and inflammatory cytokines related to atherosclerosis: a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr. 2012: 95: 326-34.

59. Chiva-Blanch G, Urpí-Sardá M, Ros E, et al. Effects of red wine polyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile: A randomized clinical trial. Clin Nutr. 2013; 32: 200-6.

60. Chiva-Blanch G, Urpí-Sardá M, Ros E, et al. Dealcoholized red wine decreases systolic and diastolic blood pressure and increases plasma nutric oxide. A short communication. Circ Res. 2012; 111: 1065-8.

Cronobiología y Nutrición

Garaulet Aza, M.
Gómez-Abellán, P.

Cronobiología y Nutrición

Garaulet Aza, M.; Gómez-Abellán, P.

Departamento de Fisiología, Universidad de Murcia. Murcia, España.

RESUMEN

Diferentes órganos implicados en la nutrición y la alimentación del ser humano, tales como el hipotálamo y las zonas del control de la ingesta, el estómago e intestino, el hígado e incluso el tejido adiposo, presentan ritmos circadianos. Estos ritmos circadianos, van a tener una gran importancia en el horario de todos los procesos metabólicos relacionados con la alimentación. Es por ello que el horario de la comida, importante sincronizador de estos relojes periféricos, puede ser determinante en el funcionamiento de nuestra fisiología y como consecuencia en la relación existente entre la cronobiología y la obesidad. En este sentido, existen numerosos trabajos realizados en animales que muestran una relación entre el horario de las comidas y la regulación del peso corporal. Un horario de comidas inusual puede dar lugar a la interrupción del sistema circadiano ocasionando consecuencias poco saludables en los humanos. De hecho, un estudio longitudinal realizado en humanos, ha mostrado recientemente que el horario de la comida principal es predictivo de la pérdida de peso tras un tratamiento dietético y se ha comprobado que este efecto es independiente de la ingesta calórica total.

Uno de los descubrimientos más importantes para esta área de investigación es la presencia del reloj circadiano activo en el tejido adiposo. Los nuevos datos sugieren que existe un componente temporal en la regulación de las funciones del tejido adiposo. De hecho, los estudios realizados por *microarrays* han demostrado que una elevada proporción de los genes activos en el tejido adiposo sigue un patrón rítmico diario. Teniendo en cuenta la alimentación que es la fuente de energía para el tejido adiposo, el momento de la alimentación, en particular para las comidas de alta energía, puede ser decisivo, y un cambio en este momento podría tener consecuencias metabólicas para el desarrollo de la obesidad y la pérdida de peso.

INTRODUCCIÓN

¿Qué es la cronobiología?

Una de las características más evidentes de los seres vivos es la existencia de cambios rítmicos en su fisiología. En general, los organismos vivos presentan un gran número de procesos que se

Correspondencia: Marta Garaulet Aza. garaulet@um.es

producen de una manera periódica y previsible y que se pueden denominar “ritmos biológicos”. Las primera evidencia de un ritmo biológico fue proporcionado por el astrónomo francés Jean Jacques d’Ortous DeMarian en 1729 (1), que informó de los movimientos foliculares de la planta *Mimosa púdica*. Este investigador demostró que los movimientos de apertura y cierre de las hojas de esta planta se mantenían en condiciones de oscuridad constante durante varios días consecutivos. Pero no fue hasta la primera mitad del siglo XX, cuando se creó un nuevo campo de la ciencia: la llamada “Cronobiología”. Algunos de los primeros estudios se realizaron por un ecologista Colin S. Pittendrigh (2) en la mosca de la fruta *Drosophila*. Este científico, gracias al estudio de los ritmos biológicos de este insecto, descubrió los principios básicos en los que se basa la cronobiología moderna.

La **Cronobiología** es una palabra derivada de tres términos griegos: *kronos* de tiempo, *bio* de vida y *logos* de estudio. Se trata de un campo científico que estudia los procesos de sincronización que se producen en los organismos vivos en sus diferentes niveles de organización.

Así mismo, los *ritmos circadianos* se definen como los ritmos biológicos cuya frecuencia está “alrededor” (*circa*) de un día (24h). Un ejemplo de estos ritmos circadianos lo constituyen las secreciones de algunas hormonas (cortisol, melatonina, etc.). Por otro lado los ritmos *ultradianos* se refieren a aquellos ritmos cuya frecuencia es mayor de un ciclo por día (periodo de menos de 20h), tales como la respiración, latidos del corazón, movimientos intestinales, etc., mientras que, los ritmos *infradianos* son aquellos cuya frecuencia es inferior a un ciclo por día (periodo de más de 28h), tales como los ritmos circalunares o el ciclo menstrual en los seres humanos. Todos estos tipos de ritmos caracterizan la función biológica de las diferentes especies de animales incluyendo a los seres humanos.

Organización del sistema circadiano

El sistema circadiano de mamíferos está compuesto por una red de estructuras jerárquicamente organizadas responsables de la generación de ritmos circadianos y de su sincronización con el entorno. Este sistema circadiano está formado principalmente por un marcapasos central, localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo. Debido a que el periodo de oscilación endógeno del NSQ no es exactamente de 24 horas, cuando los sujetos se mantienen artificialmente en condiciones ambientales constantes, los ritmos circadianos discurren en curso libre con un periodo ligeramente diferente a 24 horas. Sin embargo, en condiciones ambientales naturales, el NSQ se “reajusta” cada día mediante una señal periódica de luz/oscuridad gracias a la existencia de una ruta no visual basada en las células ganglionares provistas del pigmento melanopsina y en el tracto retinohipotalámico. Aunque la luz (cambios luz/oscuridad) sea la principal señal entrante al NSQ, existen otras entradas periódicas, como son el horario de las comidas (ingesta/ayuno) y el ejercicio programado (actividad/reposo), capaces de poner en hora el sistema circadiano de mamíferos. El marcapasos central, a su vez, sincroniza la actividad de varios relojes periféricos fuera del NSQ mediante la secreción cíclica de hormonas y la actividad del sistema nervioso vegetativo.

Hoy en día se sabe que los ritmos circadianos no son resultado únicamente de la alternancia entre luz y oscuridad, sino que siguen oscilando cuando el organismo se encuentra aislado completamente de los ciclos externos, es decir, persisten incluso en condiciones ambientales constantes; estos ritmos son por tanto de origen endógeno. Recientes estudios moleculares del sistema del reloj biológico circadiano han revelado oscilaciones en la transcripción de genes reloj específicos que juegan un papel central en la generación de los ritmos circadianos. Muchos de estos genes reloj funcionan como agentes transcripcionales que en última instancia activan o inhiben su propia expresión en una serie de cascadas retroalimentadas. Cambios en la localización subcelular de factores, modificaciones post-transcripcionales y retrasos entre transcripción y traducción son fundamenta-

les para el funcionamiento del reloj molecular (3). Entre estos *genes reloj* se encuentran los factores transcripcionales, conocidos como elementos positivos, *CLOCK-BMAL1*, que forman heterodímeros y activan la transcripción de otros genes o elementos negativos, *PER* (periodo 1, 2 y 3) y *CRY* (criptocromo 1 y 2). Las proteínas resultantes PER y CRY se translocan de nuevo al núcleo e inhiben la actividad de CLOCK-BMAL1, por lo que presentan una función reguladora negativa (4). Además, estos relojes circadianos celulares son capaces de modular la expresión de múltiples genes dando lugar a importantes variaciones en la fisiología de la célula a lo largo de 24 horas.

Los relojes circadianos intracelulares no solamente residen en el NSQ, sino también en otros tejidos periféricos, incluyendo aquellos implicados en la homeostasis de nutrientes, tales como hígado, músculo y páncreas (5). De hecho, el NSQ no es esencial para producir estas oscilaciones periféricas, sino que actúa como sincronizador, por lo que los ritmos fisiológicos en los tejidos periféricos podrían estar controlados directamente por sus propios relojes.

Cuando el sistema circadiano funciona mal: Cronodisrupción

Durante estos últimos años en la ciencia de la cronobiología se ha introducido un nuevo término la "cronodisrupción (CD)" o interrupción circadiana que puede ser definida como una importante perturbación del orden temporal interno de los ritmos circadianos fisiológicos, bioquímicos y comportamentales. También podría definirse como la ruptura de la sincronización entre los ritmos circadianos internos y los ciclos de 24 horas medioambientales (6).

En nuestra sociedad moderna (24 horas/7 días), la CD se produce por varias situaciones anteriormente comentadas como el jet-lag y el trabajo por turnos, pero también por otras como la contaminación lumínica nocturna o la realización de actividades lúdicas preferentemente durante la noche. Hoy en día es evidente el efecto de la CD sobre la salud humana.

Causas de la Cronodisrupción

La cronodisrupción puede ser el resultado de alteraciones en diferentes estructuras. Puede ocurrir por el empeoramiento de las *entradas* al oscilador central o sincronizadores, como son los ciclos de luz-oscuridad o los horarios de las comidas; fallos en el propio *oscilador central* (NSQ); o de las problemas en las *salidas* relacionadas con la melatonina y glucocorticoides.

- *Entradas*. Se ha observado que la deficiencia de luz o el hecho de presentar una intensidad y espectro de luz por debajo de los rangos óptimos pueden contribuir a la aparición de manifestaciones patológicas relacionadas con la CD. Los cambios en horarios de las comidas, considerado uno de los más importantes sincronizadores externos, es también un importante factor de CD y que veremos con mucho más detalle a lo largo de este capítulo.

- *Oscilador central*. La CD también se puede producir por una alteración de la maquinaria molecular del reloj central, como es el caso de la alteración de sus propios genes reloj o incluso por una desincronización de este reloj central con los relojes periféricos situados en otros tejidos.

- *Salidas*. En este apartado se incluyen fallos en la secreción de la melatonina y el cortisol que son las hormonas que van a comunicar el reloj central con los tejidos periféricos.

LA INGESTA DE ENERGÍA: UNA VARIABLE CONTROLADA POR EL RELOJ CIRCADIANO

Horario de las comidas como sincronizador del reloj circadiano

Es interesante observar la persistencia de un patrón básico de comidas a través de diferentes culturas y diferentes épocas, conocido como el patrón de "tres comidas al día". Este patrón consiste una toma por la mañana, otra al mediodía y otra por la noche, aunque en ocasiones se in-

corporen otras dos a media mañana y a media tarde. Es de destacar que este patrón se ha observado incluso en humanos completamente aislados temporalmente de fuentes externas, a los que se les permitía comer cuánto y cuándo quisieran (7). A pesar del aislamiento, prácticamente todos los sujetos estudiados eligieron comer tres veces al día a intervalos comparables a las que siguen en su vida cotidiana. De hecho, es bien sabido, que un horario regular de comidas ayuda a mantener el orden temporal interno del sistema circadiano, pero la sociedad actual de 24 horas en el que vivimos hace que con frecuencia abandonemos estos patrones, no sólo por ejemplo, por el trabajo a turnos y el jet-lag, sino también, y sobre todo en los jóvenes, debido a la creciente demanda de estudio e incluso de ocio y placer conocido como el jet-lag social.

En este sentido y en cuanto al comportamiento alimentario, una de las principales señales de apetito es el horario de la comida. Muchas veces comemos en momentos precisos simplemente porque es la hora de comer, sin sentir verdaderamente apetito. Además, ciertas obesidades se relacionan con ingestas específicas a ciertas horas del día. Así, nuestro grupo de investigación ha demostrado una asociación entre el acúmulo de grasa, en especial en el abdomen, y la ingesta de grasas saturadas y azúcares simples, específicamente por la noche. Además este comportamiento alimentario se asocia con la variabilidad diaria del cortisol plasmático y con el grado de obesidad (8).

En los últimos años la proporción de adultos que se salta el desayuno ha aumentado de un 14% a un 25% (9), lo cual plantea la cuestión de si podría haber una relación causal entre el horario de la comida y la obesidad. Así, durante años se ha hipotetizado que saltarse el desayuno y trasladar la ingesta energética hacia la tarde-noche, supone un aumento del riesgo de obesidad y de diabetes tipo II. Sin embargo, no ha sido hasta los últimos años cuando se ha empezado a demostrar que el momento de la ingesta, es un factor clave en la obesidad que puede ser independiente de la ingesta calórica diaria. Así, en el año 2009, los datos experimentales en animales mostraron que la inversión del ciclo de alimentación/ayuno, sin cambios en la ingesta calórica total, provocaba un aumento dramático de la ganancia de peso con una dieta de alto contenido graso (10), resultados que fueron confirmados con estudios posteriores usando diferentes modelos animales y diferentes diseños de estudio. También en el año 2009, datos experimentales en humanos en condiciones controladas de laboratorio (incluyendo una dieta isocalórica) mostraron que una inversión de 12–horas del ciclo ayuno/ayuno y el sueño/ vigilia (comer durante la noche y ayunar durante el día) se acompañaba de una alteración de la tolerancia a la glucosa y una disminución de leptina (hormona de saciedad). Por otro lado, también cambios más sutiles en el horario de las comidas, es decir, en la distribución de la ingesta calórica durante un periodo normal de vigilia, parece influir en el éxito de la terapia de la pérdida de peso. Por ejemplo, un reciente estudio experimental de 12 semanas de duración ha mostrado que los sujetos a los que se les asignaba una alta ingesta de calorías durante el desayuno (aprox. 700 kcal) perdían significativamente más peso que aquellos a los que se les asignaba un alto consumo de calorías durante la cena (también 700 kcal) (11).

Pero quizás el estudio de mayor relevancia en este campo haya sido el estudio longitudinal realizado por nuestro grupo de investigación en colaboración con el grupo de Sueño de la Universidad de Harvard, dirigido por el Prof. Frank Scheer y publicado en 2013 en la revista International Journal of Obesity (12). En él, hemos demostrado que en España, en una población mediterránea, el momento de la comida principal del día era predictivo de la pérdida de peso. Estos resultados se mostraron en 420 personas obesas y con sobrepeso durante una intervención dietética de 20 semanas y resultó que este efecto era independiente de la ingesta total de calorías (fig. 1). La importancia de este artículo radica en que es el primer trabajo en demostrar que no sólo “qué” comemos sino también “cuándo” lo hacemos es decisivo en la pérdida de peso. Además, los resultados previos fueron sorprendentes ya que tanto los comedores tempranos (antes de las 15:00) como los tardíos (después) presentaron ingestas y gastos energéticos semejantes, lo que hace necesario encontrar una explicación metabólica a estos resultados, así como tratar de explicar su

conexión con el horario del tejido adiposo, órgano a partir del cual se moviliza la grasa corporal en la pérdida de peso. El hecho de haber demostrado previamente la existencia de de un reloj periférico en el tejido adiposo, en el que el horario de máxima expresión de los genes más relevantes difiere en los distintos momentos del día (13) (fig. 2) nos hace pensar que el horario de comida pueda afectar a la diferente movilización o acumulo de grasa en el tejido adiposo, y como consecuencia a la pérdida de peso.

Calidad de la dieta: ritmos en la selección de macronutrientes

Los organismos omnívoros poseen mecanismos que regulan el equilibrio entre los diferentes tipos de macronutrientes con el fin de alcanzar una dieta equilibrada que responda a sus necesidades nutricionales. Estos organismos no sólo regulan la cantidad de nutrientes que toman, sino también el horario en el que lo realizan.

En nuestro laboratorio se demostró que al final de la fase de actividad, las ratas elegían preferentemente ingerir grasa, seguido de proteínas y carbohidratos. Sin embargo, después de un período de ayuno (descanso diurno), las ratas elegían una fuente de energía que pudieran asimilar rápidamente, como son los carbohidratos, mientras que antes de un período de descanso, las ratas acumulaban energía tras elegir la ingesta de grasa.

En humanos también se han estudiado los ritmos en la selección de alimentos, aunque los resultados no son concluyentes como en el caso de los animales de laboratorio. A pesar de las recomendaciones de que una dieta saludable es aquella que posee hasta un 50-55% de carbohidratos, un 30-35% de grasa y un 10-15% de proteína, se tiende a ingerir diferentes proporciones de nutrientes según la hora de día. El condicionamiento cultural también desempeña un papel importante en este sentido. De manera similar a lo observado en ratas, el ser humano tiende a seleccionar carbohidratos en el desayuno, y grasas en la cena.

Figura 1. Diferencias en la pérdida de peso durante 20 semanas de tratamiento entre comedores tempranos (antes de las 15:00h) y comedores tardíos (después de las 15:00 h) (12).

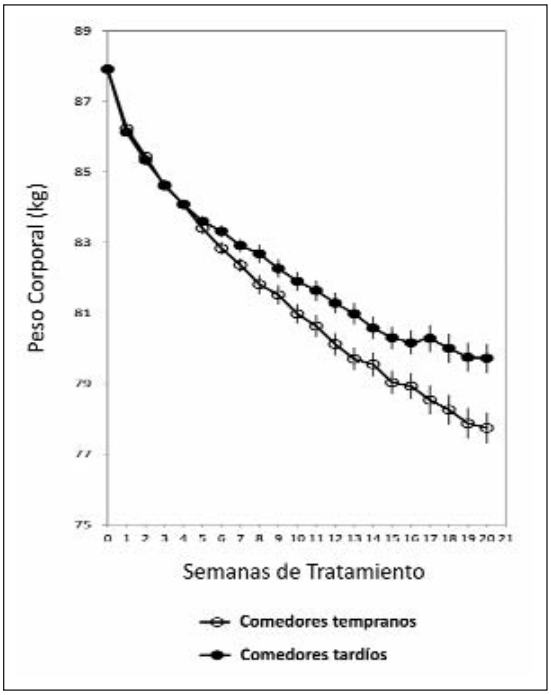


Figura 2. Orden temporal en el tejido adiposo humano, donde se muestra la hora máxima de expresión de los diferentes genes importantes en el metabolismo del tejido adiposo (13).

Teniendo en cuenta que la tolerancia a la glucosa empeora cuando nos aproximamos a la hora de irnos a la cama, y el tránsito gastrointestinal se ralentiza, parece lógico pensar que la cena no debería contener una gran cantidad de carbohidratos. Por otra parte, sabemos que los carbohidratos se metabolizan mejor en el desayuno y que también en el desayuno es conveniente ingerir una cantidad suficiente de energía en forma de proteína que nos permita estar alerta rápidamente y poder romper la inercia del sueño. Una de las preguntas que siempre surgen en este tipo de investigaciones es si las diferencias en la distribución de macronutrientes durante el día se asocian con la obesidad, pero, sorprendentemente, los estudios en este sentido son escasos.

Ritmos de factores neuroendocrinos como reguladores de las calorías y la ingesta de macronutrientes

Además de los centros hipotalámicos clásicos del hambre (localizado en el hipotálamo lateral) y saciedad (en el núcleo ventromedial), que participan en el control de la ingesta de alimentos, existen otros centros, como los núcleos dorsomedial, paraventricular y arqueado, que también son capaces de secretar neuropéptidos implicados en el hambre y la regulación de la saciedad. Entre ellos encontramos los neuropéptidos estimulantes del apetito como el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con la Agutí (AgRP), y otros péptidos saciantes, como la transcriptasa relacionada con la cocaína-anfetamina (CART) y los derivados de la melanocortina (proopiomelanocortina (POMC), alfa-melanocortina estimulante (MSH-α), receptor 4 a melanocortina (R4MC)), que, a través de mecanismos complejos, regulan la ingesta de los alimentos (14).

Desde el punto de vista cronobiológico son interesantes las neuronas POMC/CART y NPY/AgRP las cuales proyectan sus axones en múltiples núcleos que, a su vez, reciben impulsos desde el NSQ y dan lugar a ritmos circadianos en la expresión de genes (14). Además, se han descrito los ritmos circadianos de otros neuropéptidos, como las orexinas A y B, estimuladoras del apetito y cuya producción es estimulada por el ayuno (15). La ghrelina, un péptido digestivo producido también de manera circadiana y acorde a las comidas, es capaz de estimular al NPY en el hipotálamo lateral (15).

En este sentido, se ha demostrado que la leptina y otras señales humorales producidas en los tejidos periféricos son capaces de comunicar el estado nutricional del organismo a los centros hipotalámicos que controlan el hambre y la saciedad de manera dependiente del sistema circadiano.

Así, varios estudios han demostrado que la leptina, es secretada por el adipocito de manera circadiana. En ellos se muestra cómo los valores plasmáticos de leptina se elevan durante la noche, cuando disminuye el apetito y disminuyen durante el día, cuando el hambre aumenta. De hecho, son conocidas las variaciones ultradianas en los valores plasmáticos de leptina. Tales pulsos están inversamente correlacionados con los de ACTH (corticotropina u hormona estimulante de la corteza suprarrenal) y cortisol, y en cambio se correlacionan positivamente con los de las gonadotropinas, estradiol y TRH (hormona liberadora de tirotropina) (16). Este aumento en los valores de leptina durante la noche puede justificar que la leptina sea una hormona saciante, favoreciendo el ayuno y el descanso nocturno. La obesidad se correlaciona no sólo con altos valores de leptina, sino también con la reducción de la amplitud del ritmo y la atenuación de la ritmicidad ultradiana. Además, pacientes con obesidad abdominal muestran valores más bajos de leptina que aquellos que presentan obesidad ginoide.

Otro aspecto interesante observado en ratas es que existen ritmos circadianos en la selección de macronutrientes que ocurren en paralelo con cambios circadianos en las concentraciones de ciertos neurotransmisores cerebrales, lo que afecta a la selección de nutrientes. Al comienzo de la fase activa de las ratas, sus reservas de glucógeno son muy bajas. Como resultado de este déficit de carbohidratos, aumenta la ingesta de carbohidratos paralelamente al aumento de las con-

centraciones de NPY y noradrenalina en el núcleo paraventricular del hipotálamo y de corticosterona en el plasma. Muchos estudios coinciden en que las alteraciones de la actividad endógena de estos neurotransmisores y hormonas contribuyen al desarrollo y mantenimiento de patrones anormales de alimentación y aumento de peso como se ha sugerido en seres humanos (17).

LA ALIMENTACIÓN COMO SINCRONIZADOR DE LOS RITMOS BIOLÓGICOS

Un horario de alimentación restringida, además de influir en la estructura temporal interna del organismo, puede actuar como sincronizador de muchos osciladores periféricos. En tal situación, puede surgir una desincronización entre los ritmos controlados por la luz a través del NSQ y los ritmos que están bajo el control de un *oscilador sincronizado por los alimentos* (FEO: del inglés *food-entrainable oscillator*).

Un ejemplo de este hecho lo encontramos cuando a los animales se les da una comida con un contenido calórico demasiado bajo para cubrir sus necesidades. Como consecuencia, poco a poco van desplazando alguno de sus ritmos hacia a la hora de la comida. De hecho, muestran un incremento de la actividad locomotora, de la motilidad gastrointestinal, de la actividad de las enzimas digestivos, y un aumento del cortisol plasmático a la espera de la hora de la comida (18). Se ha propuesto que esta Actividad-Anticipatoria a la Alimentación (FAA: del inglés *Feeding Anticipatory Activity*) está controlada por un oscilador o red de osciladores que es independiente del NSQ, ya que se mantiene en animales con el NSQ lesionado.

La capacidad de desplazamiento de los ciclos de alimentación es muy fuerte en el caso del hígado, siendo menos importante en los órganos periféricos, como pulmones y se ve muy reducida en el caso del NSQ. Cuando los horarios de alimentación se restringen y sólo se proporciona una comida en un corto período de tiempo, los genes reloj del hepatocito de ratas transgénicas con el gen *Luciferasa* acoplado al gen *Per1*, son capaces de desplazar su acrofase unas 10 horas, después de sólo dos días de alimentación restringida.

Desde el punto de vista adaptativo, la FAA ayuda al organismo a activar el apetito, las secreciones digestivas y el metabolismo antes de recibir alimentos, lo que le permite hacer frente a la disponibilidad predecible de alimentos. Cuando la comida es abundante, el oscilador controlado por la luz es el responsable de impulsar el conjunto de ritmos circadianos, pero cuando la comida escasea y es limitada en el tiempo, los FEO poner en marcha un subconjunto de ritmos, mejorando así el acceso a los alimentos, pero sin interrumpir otros procesos rítmicos que se rigen por el NSQ controlado por la luz. Después de muchos años de investigación en la que se han realizado lesiones selectivas en diversos centros nerviosos, la localización exacta del oscilador controlado por la alimentación sigue siendo controvertida. Recientes estudios sugieren que al menos un componente importante del FEO se encuentra en el núcleo hipotalámico dorsomedial (DMH). Sin embargo, la persistencia de la actividad-anticipatoria a los alimentos en ratones mutantes knock-out *Bmal1* y en ratas con el DMH lesionado (19), sugiere que el FEO podría ser dependiente de una red de osciladores, en lugar de estar situado en un solo lugar. En animales intactos, diferentes osciladores circadianos situados en el tracto digestivo, hígado u otras áreas cerebrales distintas del NSQ podrían contribuir al desplazamiento de los ritmos circadianos de los horarios de alimentación.

Recientemente, un nuevo descubrimiento ha aumentado la actual controversia (20). Los ratones mutantes que carecen de función en el reloj circadiano en todos los tejidos exhiben FAA normales tanto en un ciclo de luz-oscuridad como en constante oscuridad, independientemente de si la mutación desactiva el polo positivo o negativo del mecanismo de retroalimentación del reloj. Es por ello que la FAA parece ser independiente del reloj circadiano. Los autores de este estudio concluyeron que la FAA no es la salida de un oscilador o si es la salida de un oscilador circadiano es diferente a los relojes circadianos conocidos. En este sentido se necesitan más estudios para confirmar estos resultados y demostrar la existencia de un FEO real.

RITMOS EN LOS PROCESOS DIGESTIVOS: MOVILIDAD, DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE NUTRIENTES

Otros procesos fisiológicos íntimamente relacionados con la ingesta de energía y con los efectos de la dieta sobre el organismo incluyen la digestión, absorción y metabolismo de los alimentos cuyo carácter circadiano es bien conocido.

Ritmos de nutrientes, absorción y digestión

Las secreciones gástricas, pancreáticas y biliares muestran patrones rítmicos en situaciones de ayuno que combinan ritmos circadianos con ultradianos (fig. 3). Los ritmos ultradianos muestran períodos de entre 90 y 120 min que son característicos del complejo motor migrante y que se asocian con la motilidad gastrointestinal. Superpuestas a este patrón, en especies diurnas, las secreciones gástricas y pancreáticas muestran ritmos circadianos con sus máximos durante la noche en situación de ayuno. Estos ritmos, junto con los de vaciamiento gástrico, muestran su un importante descenso después de una cena (lo que no sucede en la comida del mediodía) lo que indica la existencia de un cierto deterioro del proceso digestivo después de la cena.

Existe un gran número de enzimas digestivas que muestran ritmos biológicos; por ejemplo, las disacaridasas intestinales, y especialmente la actividad de la maltasa y la sacarasa en ratas, muestra sincronización con el ritmo de alimentación, pero no con los períodos de luz-oscuridad. Su actividad enzimática aumenta alrededor de una hora antes de la alimentación y desciende 3 horas después.

Los procesos de absorción también pueden estar modulados rítmicamente. Un ejemplo es el ritmo circadiano de absorción de la glucosa en la rata: tanto el transportador SGLT-1 en las microvellosidades de los enterocitos como el GLUT-2 localizado en la membrana basolateral, presentan ritmos circadianos. Además, varios autores han puesto de manifiesto que en ratas alimentadas *ad libitum*, la absorción de glucosa disminuye durante el día y es elevada durante la noche. Este patrón rítmico es independiente del ciclo de luz-oscuridad y se sincroniza con la hora de la comida, con un componente anticipatorio.

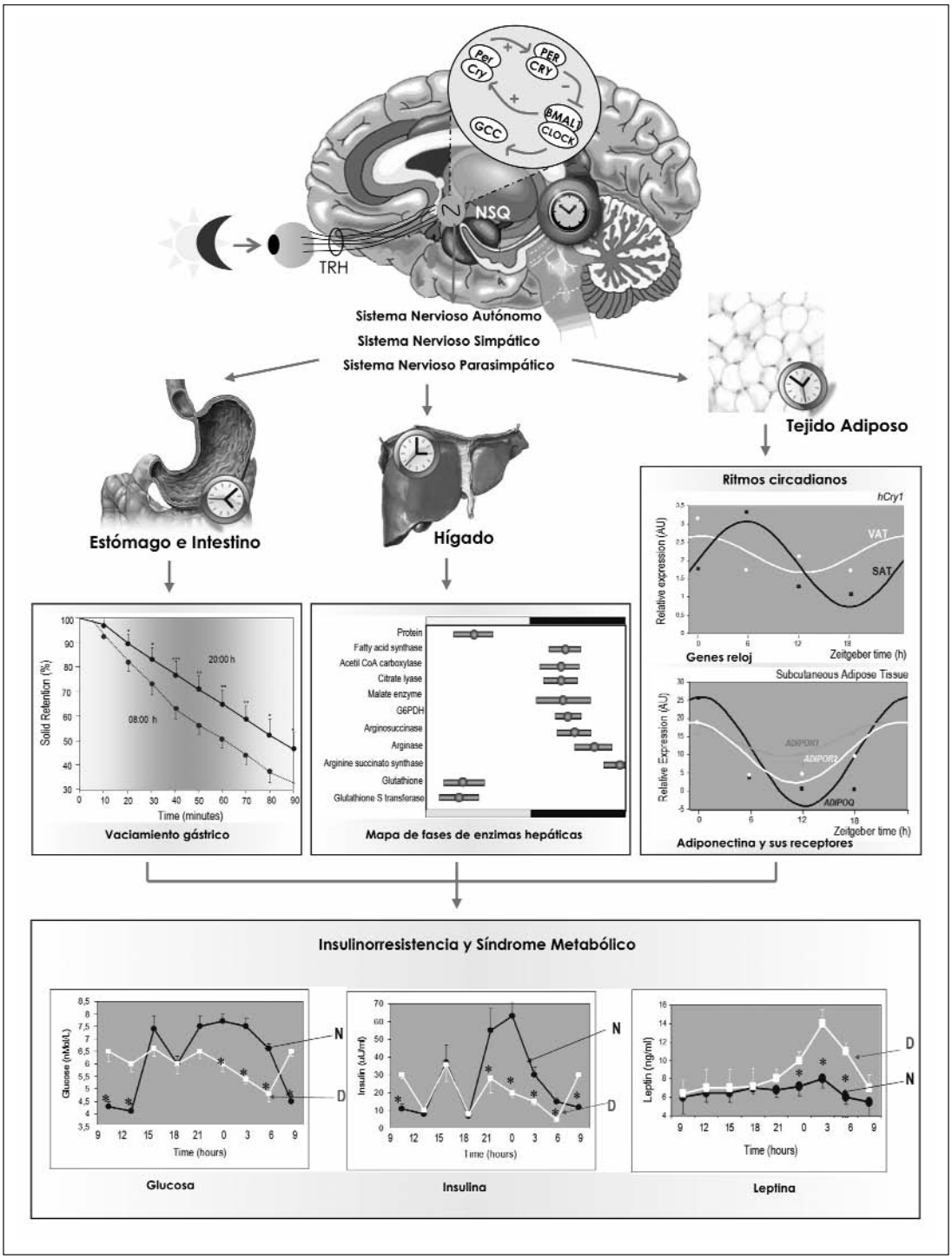
Ritmos en enzimas clave del metabolismo

Dado el antagonismo de muchos procesos metabólicos, es de esperar que no todos puedan ocurrir al mismo tiempo en la misma célula y en el mismo lugar. Un ejemplo clásico lo encontramos en las oscilaciones circadianas del metabolismo del glucógeno de los hepatocitos, demostrado a largo de la década de 1970. Así, los cambios de almacenamiento de glucógeno durante el día coinciden con los cambios en la actividad de las enzimas clave de su almacenamiento, la glucógeno sintasa, glucógeno fosforilasa y la glucosa-6-fosfatasa.

Del mismo modo, los mamíferos muestran ciclos alternos de la lipogénesis y lipolisis. Durante el día en ratas y durante la noche en los seres humanos (en períodos de inactividad en ambas especies), hay un predominio de actividad lipolítica, responsables de la utilización de la grasa corporal, lo que reduce la frecuencia de las señales de hambre y, en consecuencia, reduce la necesidad de consumir alimentos. En contraste, durante la noche en ratas y durante el día en los seres humanos, predomina la lipogénesis, con el fin de cumplir con las necesidades energéticas durante el período de actividad.

Estos y otros ciclos metabólicos generales están regulados por la actividad de las enzimas clave (fig. 3). La lipogénesis muestra ritmos circadianos en el hígado de ratas en ayuno durante 24 horas, con acrofases durante el período de actividad de los animales (la noche). También, glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH) muestra un máximo durante la noche, favoreciendo el suministro de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) necesario para la lipogénesis.

Figura 3. Visión general de la organización del sistema circadiano.



NSQ: Núcleo supraquiasmático; TRH: tracto retino-hipotalámico; D: estilo de vida diurna; N: estilo de vida nocturno.

Tanto la lipoproteín lipasa (LPL) como la lipasa hepática (LH) son enzimas extracelulares clave en el metabolismo de las lipoproteínas, cuyas formas fisiológicamente activas se encuentran en la superficie luminar del endotelio capilar. Temporalmente, estas enzimas están muy organizadas y de manera precisa. En ratas, al comienzo de su alimentación, los valores de glucosa aumentan, acompañados por un aumento en la secreción de insulina, lo que conduce a un aumento de la actividad de la LPL en el tejido adiposo blanco y a la absorción y el almacenamiento de la glucosa en forma de glucógeno en el músculo esquelético. En humanos se ha demostrado que si una comida se produce fuera de fase de expresión de la LPL, el individuo puede ser propenso a almacenar ácidos grasos libres en tejidos ectópicos, produciendo lipotoxicidad y, como consecuencia comorbilidades hepáticas, musculares o pancreáticas, así como síndrome metabólico (21). Todos estos datos indican la importancia de la hora del día en la ingesta de alimentos y el estado metabólico (fig. 3).

UN RELOJ PERIFÉRICO EN EL TEJIDO ADIPOSO

Otro de los órganos implicados estrechamente en la nutrición, es el tejido adiposo. Este órgano se encarga del almacenaje del exceso de energía de nuestra dieta. Su conexión con la cronobiología se conoce desde los nuevos descubrimientos referentes a la existencia de diferentes relojes periféricos en diversos tejidos y órganos. Estos relojes periféricos parecen regular la ritmicidad de al menos un 10% de los genes expresados dentro de cada tejido, y su descubrimiento ha revolucionado nuestro entendimiento de los procesos fisiológicos en el organismo.

En este contexto, la literatura científica actual está repleta de trabajos que proporcionan una revolución en el estudio de la biología del tejido adiposo. De hecho, muchos de los genes en el tejido adiposo muestran ritmicidad circadiana (13). Según estudios de microarrays aproximadamente el 25% en los seres humanos y el 50% en modelos animales de genes activos expresados en el tejido adiposo sigue un patrón diario rítmico y dependiendo del tejido, entre el 10-30% del total de genes, está controlado por el reloj circadiano molecular. Así, en un estudio realizado en plasma sanguíneo y saliva de humanos, se ha demostrado que aproximadamente el 15% de todos los metabolitos identificados están controlados por el sistema circadiano y este control es independiente del sueño y la alimentación.

En lo que se refiere a la obesidad es de crucial importancia la existencia de un reloj periférico en el tejido adiposo humano. En este sentido nuestro equipo de investigación ha descubierto que los genes reloj se expresan en diferentes localizaciones adiposas, visceral y subcutánea en un momento determinado del día (22) y además esta expresión es dependiente del sexo (23). Además hemos demostrado que tanto los elementos negativos (*PER2* y *CRY1*) como los positivos (*CLOCK* y *BMAL1*) del reloj, muestran ritmicidad circadiana en su expresión y oscilan independientemente del NSQ en explantes del tejido adiposo *ex vivo* al menos durante dos ciclos circadianos después de la cirugía (24). Los genes reloj en el tejido adiposo también pueden modular la expresión de otros genes, los denominados genes controlados por el reloj (CCG: del inglés "*Clock Controlled Genes*"), que no están directamente implicados en la maquinaria del reloj, pero son capaces de inducir la expresión de muchos genes diana. En este sentido nuestro propio grupo de investigación ha publicado que existen diferentes genes implicados en el metabolismo del tejido adiposo que muestran expresión circadiana (13). La fig. 2 representa la hora de máxima expresión de diferentes genes implicados en el metabolismo del tejido adiposo.

UNA INTEGRACIÓN CIRCADIANA ENTRE LOS DIFERENTES ÓRGANOS IMPLICADOS EN LA NUTRICIÓN

En resumen, este capítulo muestra cómo diferentes órganos implicados en la nutrición y la alimentación del ser humano, tales como el hipotálamo y las zonas del control de la ingesta, el estómago

e intestino, el hígado e incluso el tejido adiposo, presentan ritmos circadianos. Estos ritmos circadianos van a tener una gran importancia en el horario de todos los procesos metabólicos relacionados con la alimentación. Es por ello que también el horario de la comida, importante sincronizador de estos relojes periféricos, es determinante en el funcionamiento de nuestra fisiología y como consecuencia en la relación existente entre la cronobiología y la obesidad.

Aun así, existen aún importantes lagunas en esta área del conocimiento. En cuanto al horario de las comidas, hasta la fecha, no hay publicados estudios en humanos que evalúen la influencia de un patrón regular de 24 horas en la ingesta de alimentos sobre el sistema circadiano y la obesidad. Por otra parte, existe un número limitado de estudios en animales que plantean la posibilidad de que el horario de la ingesta de alimentos en sí mismo puede jugar un papel importante en el aumento de peso. De hecho, los ratones nocturnos alimentados con una dieta rica en grasas durante las 12 horas de luz ganaron significativamente más peso que los ratones alimentados sólo durante las 12 horas de oscuridad. Sin embargo, en humanos aunque la mayoría de los autores apuntan a las mismas conclusiones, son necesarios estudios sobre el efecto del consumo de comidas hipocalóricas en diferentes momentos del día sobre cambios en la tasa metabólica, aumento de peso y la composición corporal. Otra cuestión por resolver es si las diferencias en la distribución de macronutrientes a lo largo del día se asocian con la obesidad. Por ejemplo, se sabe que la tolerancia a la glucosa en humanos empeora durante la noche. Una vez más, puede parecer sorprendente el número limitado de estudios existentes sobre los efectos de la composición de macronutrientes de las comidas en el desarrollo de la obesidad. Lo mismo sucede para el ejercicio físico. Recientemente, nuestro grupo de investigación ha demostrado que el mismo ejercicio realizado en dos momentos del día distintos presenta efectos diferentes sobre nuestro sistema circadiano, siendo más saludable la realización de ejercicio por la mañana que por la noche (25). Sin embargo, aún no se sabe si el horario del ejercicio tiene un efecto diferencial sobre la pérdida de peso. Otro aspecto que necesita clarificación es el relacionado con las rutas de salida del NSQ y su conexión con los tejidos periféricos.

Por último, debido a la dificultad de obtención de muestras de tejido adiposo humano en diferentes momentos del día, no existen estudios en humanos que evalúen las diferencias entre sujetos obesos y delgados, y como consecuencia no hay estudios que comparen entre estos sujetos su expresión génica en el tejido adiposo y sus ritmos circadianos. Clarificar todas estas cuestiones puede abrir nuevas vías de investigación en el futuro que nos ayuden a desarrollar nuevas estrategias terapéuticas basadas en la cronobiología para combatir la creciente epidemia de obesidad que enfrenta la población humana actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Ortous DeMarian JJ. Observation botanique. Historire de L´Academie Royale des Sciences. 1972:35-6.
2. Pittendrigh CS. Circadian systems. The driving oscillation and its assay in Drosophila pseudoobscura. Proc Natl Acad Sci USA. 1967;58: 1762-7.
3. Dunlap JC. Molecular basis for circadian clocks. Cell 1999;96:271-290.
4. Shearman LP, Sriram S, Weaver DR, Maywood ES, Chaves I, Zheng B, Kume K, Lee CC, van der Horst GT, Hastings MH, Reppert SM. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. Science 2000;288:1013-1019.
5. Balsalobre A, Damiola F, Schibler U. A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. Cell 1998;93: 929-937.

BIBLIOGRAFÍA

6. Erren TC, Reiter RJ. Defining chronodisruption. J Pineal Res 2009;46:245–247.
7. Aschoff J. Circadian rhythms: general features and endocrinological aspects, in: D.T. Krieger (Ed.), Endocrine Rhythms, Raven Press, New York, 1979, pp. 1–61.
8. García-Prieto MD, Tébar FJ, Nicolás F, Larqué E, Zamora S, Garaulet M. Cortisol secretary pattern and glucocorticoid feedback sensitivity in women from a Mediterranean area: relationship with anthropometric characteristics, dietary intake and plasma fatty acid profile. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;66(2):185-91.
9. Haines PS, Guilkey DK, Popkin BM. Trends in breakfast consumption of US adults between 1965 and 1991. J Am Diet Assoc. 1996;96(5): 464-70.
10. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, & Turek FW (2009) Circadian Timing of Food Intake Contributes to Weight Gain. Obesity 17(11):2100-2102.
11. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High Caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. Obesity (Silver Spring). 2013 Mar 20. doi: 10.1002/oby.20460.
12. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, Lee YC, Ordovás JM, Scheer FA. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. Int J Obes (Lond). 2013;37(4):604-11.
13. Garaulet M, Ordovás JM, Gómez-Abellán P, Martínez JA, Madrid JA. An approximation to the temporal order in endogenous circadian rhythms of genes implicated in human adipose tissue metabolism. J Cell Physiol. 2011;226(8):2075-80.
14. Tébar FJ, Garaulet M, García MD. Regulación del apetito: nuevos conceptos, Rev. Esp. Obestet. 2003;1, seedo.es.
15. Van Cauter E, Knutson KL. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. Eur. J. Endocrinol. 2008;159(1):S59-66.
16. Gavrila A, Peng CK, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jun;88(6):2838-43.
17. Adan RA, Vanderschuren LJ, la Fleur SE. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. Trends Pharmacol Sci. 2008;29(4):208-17.
18. Vera LM, De Pedro N, Gómez-Milán E, Delgado MJ, Sánchez-Muros MJ, Madrid JA, Sánchez-Vázquez FJ. Feeding entrainment of locomotor activity rhythms, digestive enzymes and neuroendocrine factors in goldfish. Physiol Behav. 2007;90(2-3):518-24.
19. Landry GJ, Simon MM, Webb IC, Mistlberger RE. Persistence of a behavioral food-anticipatory circadian rhythm following dorsomedial hypothalamic ablation in rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006;290(6):R1527-34.
20. Storch KF, Weitz CJ. Daily rhythms of food-anticipatory behavioral activity do not require the known circadian clock. Proc Natl Acad Sci U S A.;106(16):6808-13.
21. Gimble JM, Floyd ZE. Fat circadian biology. J Appl Physiol (1985). 2009;107(5):1629-37.
22. Gómez-Abellán P, Hernández-Morante JJ, Luján JA, Madrid JA, Garaulet M. Clock genes are implicated in the human metabolic syndrome. Int J Obes (Lond). 2008 Jan;32(1):121-8.
23. Gómez-Abellán P, Madrid JA, Luján JA, Frutos MD, González R, Martínez-Augustín O, de Medina FS, Ordovás JM, Garaulet M. Sexual dimorphism in clock genes expression in human adipose tissue. Obes Surg. 2012;22(1):105-12.
24. Gómez-Santos C, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Hernández-Morante JJ, Lujan JA, Ordovas JM, Garaulet M. Circadian rhythm of clock genes in human adipose explants. Obesity (Silver Spring). 2009;17(8):1481-5.
25. Rubio-Sastre P, Gómez-Abellán P, Martinez-Nicolas A, Ordovás JM, Madrid JA, Garaulet M. Evening physical activity alters wrist temperature circadian rhythmicity. Chronobiol Int. 2013 (in press).

Avances en dieta mediterránea y salud

Serra Mir, M.
Pérez Heras, A.
Ros Rahola, E.

Avances en dieta mediterránea y salud

Serra Mir, M.; Pérez Heras, A.; Ros Rahola, E.

Unidad de Lípidos, Servicio de Endocrinología y Nutrición,
Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).
Hospital Clínic, Barcelona y CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), Instituto de Salud Carlos III.

RESUMEN

La dieta mediterránea tradicional es una dieta alta en grasa, por el alto consumo de aceite de oliva, y contiene abundantes productos vegetales (cereales, verduras, legumbres, frutas y frutos secos). Además, se consume pescado o marisco con frecuencia y las comidas se acompañan de vino. En cambio, hay un consumo menor de carnes y derivados, lácteos y productos elaborados ricos en azúcar refinado. Estos hábitos alimentarios constituyen un paradigma de dieta saludable, ya que en grandes estudios epidemiológicos el grado de adherencia a la dieta mediterránea se ha asociado de modo consistente a menores tasas de enfermedades cardiovasculares y a una menor mortalidad por cualquier causa. Además, se ha sugerido que este patrón alimentario también protege de la diabetes, enfermedades neurodegenerativas y distintos tipos de cáncer. Diversos estudios clínicos controlados han demostrado que la intervención con dieta mediterránea o sus componentes principales tiene un claro efecto beneficioso sobre distintas variables de riesgo de enfermedades crónicas, como la obesidad, el síndrome metabólico, la presión arterial, el perfil lipídico, la tolerancia a la glucosa, el estado oxidativo, la inflamación, la función endotelial y la cognición. Recientemente el estudio clínico aleatorizado PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea), llevado a cabo enteramente en España, ha demostrado que la implementación durante 5 años de una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen o frutos secos en personas de alto riesgo reduce en un 30% la incidencia de enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus y muerte por estas causas). La evidencia científica de primer nivel conseguida con el estudio PREDIMED sitúa a la dieta mediterránea en una posición privilegiada en la carrera de la alimentación para una salud óptima.

INTRODUCCIÓN

Tras más de 50 años de avances en epidemiología nutricional, iniciados con el pionero estudio ecológico de Siete Países (1), se han acumulado numerosas evidencias que señalan los hábitos alimentarios de los países ribereños del mar Mediterráneo como los principales determinantes de una baja incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica y otras enfermedades crónicas prevalentes, junto

Correspondencia: Emilio Ros Rahola. eros@clinic.ub.es

con una larga esperanza de vida, en comparación con países del Norte de Europa o EEUU (1-3). Este concepto concuerda con el paradigma actual en epidemiología nutricional de considerar los efectos sobre la salud del patrón dietético global, más que sus componentes (alimentos o nutrientes aislados) (4), y ha situado la dieta mediterránea en el punto de mira de epidemiólogos, nutricionistas y médicos de diversas especialidades de todo el mundo, además de agricultores, economistas de la salud, medios de comunicación y amplios segmentos de la población general. Los resultados finales del estudio PREDIMED, publicado recientemente, han demostrando por primera vez mediante un ensayo clínico aleatorizado de larga duración que la adherencia a la dieta mediterránea se asocia a beneficio cardiovascular en comparación con una dieta control en la que se recomendaba reducir el consumo de grasa de cualquier tipo (5). Este estudio pionero ha supuesto una revolución en las ciencias de la nutrición y ha reconfirmado este patrón alimentario como el más apropiado para la salud. En este capítulo revisaremos los conceptos básicos de la dieta mediterránea tradicional y sus componentes, lo que nos queda y lo que estamos perdiendo de este patrón alimentario, y los principales estudios epidemiológicos y clínicos que han evaluado sus efectos sobre la incidencia de patologías crónicas prevalentes y sus factores de riesgo. También se repasarán los hallazgos del estudio PREDIMED y las principales conclusiones que del mismo se derivan.

DIETA MEDITERRÁNEA TRADICIONAL Y ACTUAL

Fueron los resultados del estudio de Siete Países (1) los que por primera vez señalaron las saludables características de la dieta consumida habitualmente en la década de 1950 en los países mediterráneos, al constatar que la esperanza de vida en los mismos era de las más altas del mundo y que las tasas de enfermedades crónicas relacionadas con la alimentación, como la obesidad, la diabetes y la enfermedad cardiaca coronaria, eran de las más bajas, a pesar de unos servicios médicos limitados en aquella época. Por esto, a la hora de definir la dieta mediterránea, se tomó como patrón alimentario de referencia el habitual de la isla de Creta, Grecia y Sur de Italia en la década de los 60. El tipo de dieta de estas poblaciones dependía de las características climáticas y geográficas de la zona, que hacían que su agricultura fuese de minifundio y de base hortofrutícola. Este hecho, junto a un cierto subdesarrollo económico en relación con países más septentrionales, permitía disponer de una gran variedad de alimentos vegetales. Se trataba de una dieta frugal, muy variada en productos de la huerta, con poca carne excepto la que podía proporcionar la misma huerta (pollo, conejo y un cerdo o un carnero al año por familia) y poco azúcar ya que había que importarlo, pero con disponibilidad de aceite de oliva y de vino, ya que el olivo y la vid formaban parte de la mayoría de las explotaciones agrícolas familiares. Dependiendo de la proximidad geográfica a la costa, podía haber cantidades substanciales de pescado o marisco en la alimentación diaria. Otro aspecto a destacar del estilo de vida de los pueblos agrícolas del área mediterránea, que sin duda influían sobre su baja morbilidad y mortalidad, era el alto nivel de actividad física (principalmente en trabajos agrícolas y desplazamientos no mecanizados), lo cual se relacionaba con una baja prevalencia de obesidad. En todo caso, la dieta de nuestros abuelos utilizaba unos recursos precarios y les sacaba el mayor rendimiento nutricional (y gastronómico).

El patrón alimentario mediterráneo tradicional (**Tabla 1**) era una dieta rica en grasa, por el alto consumo de aceite de oliva, y contenía abundantes productos vegetales (cereales, verduras, legumbres, frutas y frutos secos). Además, se consumía pescado o marisco con frecuencia y las comidas se acompañaban de vino. En cambio, había un consumo menor de carnes y derivados, lácteos y productos elaborados ricos en azúcar refinado, reservándose la repostería tradicional para las festividades. Para toda la población mediterránea, sin distinción de sexo y edad, la mayor parte de la energía de la dieta procedía de dos ingredientes básicos: en primer lugar, la harina del cereal mediterráneo, el trigo (la misma base para el pan, la pasta, la pizza, el cuscús o la

Tabla 1. Hábitos alimentarios característicos de la dieta mediterránea tradicional.

Aceite de oliva como grasa culinaria
Abundancia de alimentos vegetales: Verduras Frutas Cereales (en forma de pan o pasta) Legumbres Frutos secos
Consumo moderado de volatería y pescado
Bajo consumo de carnes rojas, leche, derivados lácteos y azúcares simples
Ingestión regular y en cantidades moderadas de vino con las comidas
Uso frecuente de especias y condimentos variados (limón, ajo, hierbas aromáticas: orégano, romero, perejil, tomillo, laurel, hinojo)

polenta, los dos últimos herederos directos de la *puls* romana) y, en segundo lugar, el aceite de oliva. El vino, el tercer ingrediente fundamental de la dieta mediterránea, era consumido tradicionalmente por varones adultos, mucho menos por mujeres y niños.

La dieta mediterránea tiene una base vegetal y contiene una amplia variedad de nutrientes cardiosaludables (6). Se trata de un patrón alimentario bajo en proteínas de origen animal, ácidos grasos saturados (AGS), ácidos grasos *trans* y colesterol (escaso consumo de carnes rojas y derivados y productos lácteos); la mitad o más de la grasa total está formada por ácidos grasos monoinsaturados (AGM) procedentes del aceite de oliva; hay una presencia estimable de ácidos grasos poliinsaturados (AGP) de la serie n-3, procedentes del pescado y marisco; por la abundancia de alimentos vegetales, la dieta es alta en carbohidratos complejos, fibra alimentaria, esteroles vegetales y compuestos antioxidantes (vitaminas E y C, carotenos y polifenoles); finalmente, el consumo moderado de vino se asocia a unas concentraciones más altas de colesterol HDL que la abstención de alcohol, aparte de aportar compuestos fenólicos en el caso del vino tinto, a diferencia del vino blanco y las bebidas destiladas.

Un hecho destacable de la dieta (del griego *diaita*, o modo de vida) mediterránea es que forma parte de una tradición histórica y cultural de comportamientos alimentarios (7), que incluyen preparar la comida a fuego lento con alimentos variados de temporada, sentarse a la mesa en compañía (interacción social) y comer frugalmente y sin prisas, acompañar las comidas con vino y echarse una siesta después. Respecto a la siesta, una interesante observación epidemiológica sugiere que su práctica se asocia a protección del riesgo coronario, independientemente del grado de adherencia a la dieta y de los factores de riesgo cardiovascular (8). La dieta mediterránea tradicional se basa sobre todo en productos vegetales estacionales, frescos, poco elaborados y producidos localmente; las cantidades moderadas de proteína animal que contiene proceden principalmente de fuentes locales, como pescado, volatería, cerdo, cordero, huevos y lácteos fermentados (queso y yogur); y contiene pocos productos alimentarios derivados de grandes rumiantes (carne de buey o ternera y leche de vaca), lo que hace que contribuya a la biodiversidad y sea una dieta sostenible, con escasa contribución a la emisión de gases de efecto invernadero (9).

Hay que resaltar que los hábitos alimentarios de la mayor parte de las poblaciones del área Mediterránea en la época del estudio de Siete Países difieren bastante del patrón dietético actual en los países de la ribera norte (europea) del Mediterráneo, si bien continúa siéndolo en gran

manera en las poblaciones de la ribera sur (africana), en clara correlación con las distintas condiciones socioeconómicas que por desgracia siguen distinguiendo el Norte del Sur. La revolución socioeconómica que tuvo lugar tras la II Guerra Mundial, con una progresiva urbanización de la población y "occidentalización" de las costumbres de los hasta entonces pobres países del sur de Europa, inició la evolución de los hábitos alimentarios a una mayor riqueza en proteínas de origen animal y azúcares simples, con un progresivo abandono de la dieta frugal y de subsistencia, a base de recursos locales y de temporada, que era la dieta mediterránea tradicional. Los cambios más importantes observados en los países mediterráneos desde 1961 hasta 2001 (10) indican un descenso acusado del consumo de cereales y legumbres (alimentos ricos en hidratos de carbono complejos); un aumento notable del consumo de carnes (particularmente, de cerdo y pollo), leche y queso (y, por consiguiente, de AGS y colesterol); una reducción del consumo de vino; y un incremento llamativo del consumo de bollería y dulces, incluyendo bebidas edulcoradas (alimentos ricos en hidratos de carbono simples). De todos modos, en España seguimos manteniendo algunas características favorables de la dieta mediterránea, como son el alto consumo de verduras, frutas, aceite de oliva y pescado (11).

Debe mencionarse que el patrón alimentario clásico del Mediterráneo no es exclusivo de sus países ribereños: un país Atlántico como Portugal tiene una alimentación típicamente mediterránea. Tampoco es correcto suponer que los hábitos alimentarios de las distintas zonas geográficas que conforman un país son uniformes. Por ejemplo, en las regiones montañosas o alejadas del mar se suelen consumir menos productos marinos que en la costa, por un puro problema de transporte y disponibilidad de pescado fresco. En contraposición, la abundancia de pastos en zonas de montaña conduce a una mayor cría de ganado que en las zonas costeras, con la consiguiente mayor disponibilidad de carnes rojas, sus derivados (manteca, embutidos) y productos lácteos.

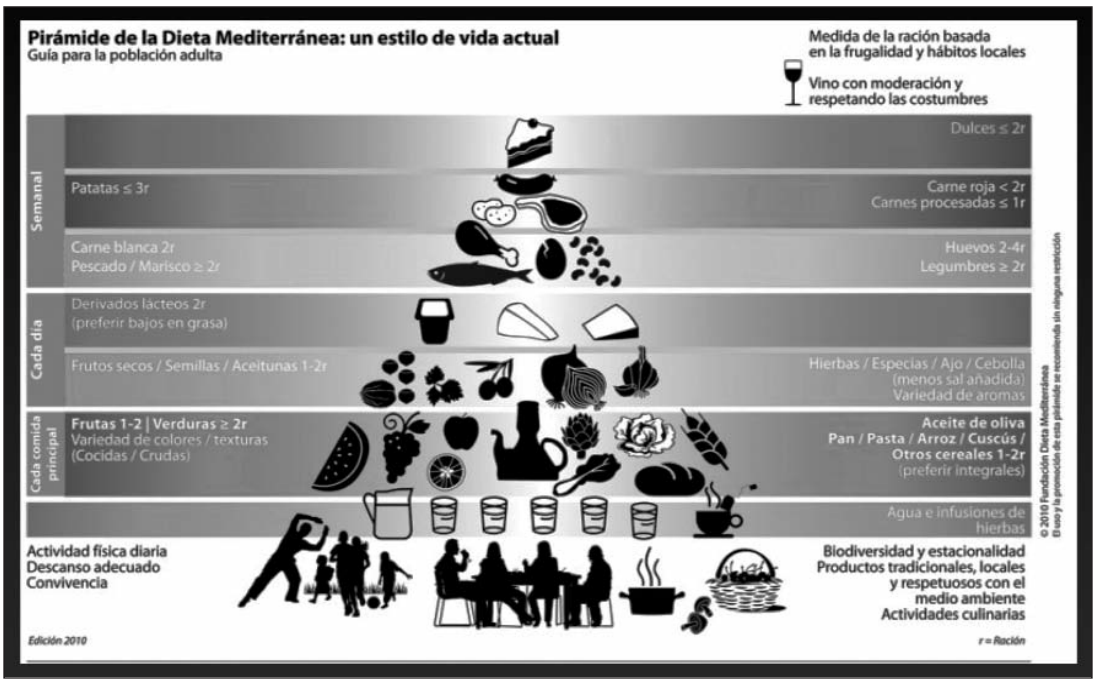
La dieta mediterránea tradicional se ha popularizado mediante la utilización de la pirámide de alimentos, una representación que ilustra gráficamente los grupos de alimentos según su consumo deseable (diario, semanal o con menor frecuencia) y al mismo tiempo muestra otros componentes del estilo de vida mediterráneo (**Figura 1**) (12).

BASES EPIDEMIOLÓGICAS

El primer intento de investigar los hábitos dietéticos de la región mediterránea tuvo lugar poco después de la II Guerra Mundial. En 1948 la Fundación Rockefeller estudió las características sociodemográficas, económicas, sanitarias y dietéticas de 128 familias de la isla de Creta. Los ingredientes básicos de la dieta cretense eran cereales, legumbres, frutas y verduras, con cantidades limitadas de carne, pescado y leche de cabra. Todas las comidas se acompañaban con pan, se consumía vino con moderación y las aceitunas y el aceite de oliva contribuían de modo importante al aporte energético total (13).

Sin embargo, partiendo de simples comparaciones entre la dieta habitual y la morbimortalidad cardiovascular de distintas poblaciones, el estudio de Siete Países fue el primero que estableció unos paradigmas ya clásicos en epidemiología nutricional, a saber, que existe una relación directa entre la colesterolemia y el consumo de AGS saturados procedentes de carnes y lácteos, alimentos de consumo habitual en los países nórdicos, pero poco comunes en la dieta mediterránea tradicional, y que ambas variables se asocian claramente con las tasas poblacionales de mortalidad por enfermedad coronaria (1). El seguimiento a 15 años de las cohortes originales mostró que las poblaciones del área mediterránea tenían no sólo una menor mortalidad por enfermedad cardiaca coronaria, sino también una menor mortalidad por cualquier causa (14). Lo que diferenciaba esencialmente los hábitos alimentarios del Mediterráneo de los de los países de la Europa septentrional y Norteamérica no era tanto la cantidad total de grasa como el tipo de ácidos grasos, en gran parte AGS a partir de grasas animales en éstos y en su mayoría AGM

Figura 1. Pirámide de la dieta mediterránea (tomado de ref. 12).



del aceite de oliva en aquellos. El seguimiento de este estudio demostró también que la mortalidad coronaria se correlacionaba de modo inverso con el cociente AGM/AGS de la dieta (14), una variable que se sigue utilizando en epidemiología nutricional.

En las últimas décadas se han publicado los resultados de numerosos estudios prospectivos que han investigado la relación entre el grado de adherencia a la dieta mediterránea y sus componentes y la mortalidad e incidencia de diversas enfermedades crónicas prevalentes. Una revisión sistemática de los efectos de 32 factores dietéticos sobre el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria situó la dieta mediterránea en primer lugar entre los modelos alimentarios que con mayor probabilidad tenían un efecto protector (15). Por otra parte, el meta-análisis reciente de 18 estudios prospectivos de grandes cohortes muestra que la adherencia a la dieta mediterránea confiere una protección significativa y consistente frente a la mortalidad total y a la aparición de varias enfermedades crónicas prevalentes, incluyendo la incidencia y mortalidad de enfermedades cardiovasculares y cáncer, y la incidencia de enfermedades neurodegenerativas (16) (**Tabla 2**).

En relación con el deterioro cognitivo asociado a la edad y su progresión a demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, una reciente revisión de 11 estudios prospectivos llevados a cabo en personas sanas de más de 60 años de edad sugiere que una alta adherencia a la dieta mediterránea retrasa la aparición de deterioro cognitivo y reduce el riesgo de desarrollar Alzheimer, aunque existe una gran heterogeneidad entre estudios (17). La mayoría de estos estudios proceden de EEUU, un país donde el patrón alimentario que puede equipararse a la dieta mediterránea no suele contener dos de sus componentes esenciales, el aceite de oliva y el vino. Precisamente el consumo de estos dos alimentos en la dieta mediterránea, junto con el de nueces, se asoció a mejor rendimiento de pruebas cognitivas en un estudio transversal derivado del PREDIMED, un efecto beneficiosos que es atribuible a la riqueza en antioxidantes fenólicos de estos alimentos (18).

Tabla 2. Reducción del riesgo de mortalidad e incidencia de enfermedades crónicas por cada aumento de 2 puntos en un cuestionario de 9 puntos de adherencia a la dieta mediterránea.

Patología	Nº personas/Nº eventos	Riesgo relativo (IC 95%)
Mortalidad total	514.118/34.322	0,92 (0,90 – 0,94)
Incidencia o muerte cardiovascular	534.064/ 8.739	0,90 (0,87 – 0,93)
Incidencia o muerte por cáncer	1.006.410/11.378	0,94 (0,92 – 0,96)
Enfermedades neurodegenerativas	136,235/ 1.074	0,87 (0,81 – 0.94)

Tomado de ref. 16.
IC, intervalo de confianza.

Los estudios epidemiológicos también sugieren que la dieta mediterránea previene el síndrome metabólico y sus componentes (19,20), a la vez que se asocia a menores tasas de obesidad (21) y a una reducción en la incidencia de diabetes tipo 2 (21,22). La limitación de espacio nos impiden revisar los numerosos estudios epidemiológicos cuyos resultados han relacionado un mayor consumo de los componentes paradigmáticos de la dieta mediterránea, como el aceite de oliva, las verduras y legumbres, los frutos secos y el pescado, con protección cardiovascular o reducción de la potencia de los factores de riesgo clásicos. Con respecto al efecto beneficioso de estos alimentos sobre el riesgo cardiovascular, de lejos la patología más estudiada, el lector encontrará abundante información en dos revisiones recientes (23,24).

A pesar de que los datos de la mayoría de estudios epidemiológicos apuntan a una protección de la dieta mediterránea frente al desarrollo de diversas patologías crónicas y de la mortalidad por cualquier causa, resultando en un aumento de la longevidad, es bien sabido que de este tipo de estudios no puede inferirse causalidad, por la posibilidad de factores de confusión conocidos (que no siempre se tienen en cuenta) o desconocidos. Por ejemplo, muchos estudios prospectivos han constatado que los grupos de población que mejor siguen la dieta mediterránea tienden a tener un nivel educativo más alto y un estilo de vida más saludable que aquellos con menor adherencia, y esto puede influenciar los resultados a pesar de realizar múltiples ajustes en los análisis de riesgo. Para obtener evidencia científica de primer nivel sobre si la exposición a la dieta mediterránea se asocia o no a una mejor salud es necesario efectuar estudios clínicos controlados, ya que en este caso la exposición a la variable a estudiar se adjudica al azar y no depende en absoluto de las preferencias personales de los participantes en el estudio. Revisaremos a continuación los principales estudios clínicos sobre dieta mediterránea y riesgo de enfermedad, con especial hincapié en el estudio PREDIMED.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se han llevado a cabo numerosos estudios de intervención dietética, en general en series pequeñas y con un seguimiento relativamente corto, con el objetivo de comparar los efectos sobre variables intermedias de riesgo cardiovascular de dietas de tipo mediterráneo y otros patrones alimentarios. Sin embargo, muchos de estos estudios, sobre todo los efectuados en países anglosajones, equiparan con la dieta mediterránea un patrón dietético bajo en grasa, ciertamente saludable, caracterizado por un alto consumo de vegetales, legumbres, frutas y cereales integrales y una ingestión reducida de carnes, derivados cárnicos, lácteos con alto contenido graso y cereales refinados, que es similar con respecto al contenido de estos alimentos pero, como en el caso de los estudios epidemiológicos, no suele incluir el aceite de oliva o el vino, dos componentes fundamentales de la dieta mediterránea. Esta “dieta mediterránea anglosajona”, equipa-

rable a la denominada "dieta prudente" (4), es beneficiosa en muchos de sus componentes, pero en sentido estricto no es el patrón alimentario característico de los países mediterráneos, que es una dieta claramente alta en grasa gracias a la utilización del aceite de oliva como grasa culinaria principal. En general, en los estudios clínicos con objetivos de variables intermedias de riesgo cardiovascular se ha demostrado un efecto beneficioso de la dieta mediterránea sobre el peso corporal, la obesidad visceral, la presión arterial, el perfil lipídico, el control glucémico de la diabetes y la resistencia a la insulina, la reactividad vascular, la oxidación y la inflamación. El alcance de este capítulo nos impide revisar a fondo estos trabajos, que se resumen en dos revisiones recientes (25,26) y dos meta-análisis enfocados al síndrome metabólico (19) y la obesidad (27). También se han revisado recientemente las propiedades saludables del aceite de oliva virgen (28) y de los frutos secos (29); la evidencia científica analizada en estas dos revisiones justifica en gran parte que se escogieran estos dos alimentos, ricos en grasa total y ácidos grasos insaturados y con un alto poder antioxidante por su abundancia en polifenoles, para administrarlos como suplementos de las dietas mediterráneas en el estudio PREDIMED (5).

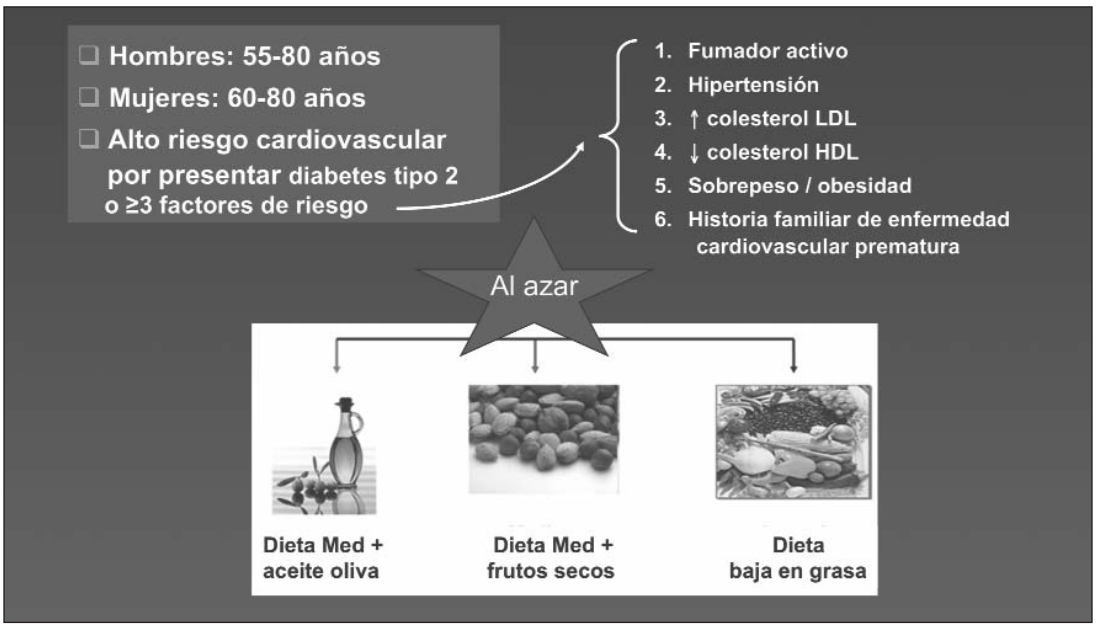
Un ensayo clínico aleatorizado para la prevención secundaria cardiovascular que suscitó mucha controversia fue el *Lyon Diet Heart Study*, en el que el consumo de una presunta "dieta mediterránea", que no contenía aceite de oliva pero estaba suplementada con una margarina enriquecida en ácido alfa-linolénico (el ácido graso omega-3 vegetal), se asoció a una llamativa reducción de las tasas de reinfarto y muerte coronaria en pacientes que habían sobrevivido un infarto de miocardio (30). Hasta el PREDIMED, éste era el único estudio clínico de (dudosa) dieta mediterránea comparada con dieta control con un objetivo final de episodios clínicos de enfermedad cardiovascular.

ESTUDIO PREDIMED

El estudio PREDIMED (www.predimed.org) fue diseñado para evaluar los efectos a largo plazo de la dieta mediterránea sobre variables "duras" de episodios clínicos cardiovasculares en hombres y mujeres de alto riesgo cardiovascular. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico de intervención nutricional para la prevención primaria cardiovascular llevado a cabo por diferentes grupos de investigación con experiencia en nutrición en España entre los años 2003 y 2011. En este estudio de intervención nutricional se incluyeron 7.447 personas con un alto riesgo cardiovascular, pero que no habían padecido ningún episodio isquémico previo. El riesgo derivaba de la edad y la presencia de diabetes o ≥3 factores de riesgo convencionales, y los candidatos procedían de centros de atención primaria adscritos a los centros reclutadores. Una vez definidos como candidatos al estudio, los participantes se distribuyeron al azar en tres grupos de intervención: dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra, dieta mediterránea enriquecida con frutos secos (nueces, avellanas y almendras) y dieta control en la que se recomendaba reducir el consumo de todo tipo de grasa (animal y vegetal). El diseño del PREDIMED se esquematiza en la **Figura 2**.

En todos los centros reclutadores la intervención fue enteramente a cargo de dietistas entrenadas en un protocolo común. Cada 3 meses a lo largo del estudio, los participantes fueron visitados individualmente y participaron en sesiones grupales en las que, según el grupo de intervención, se les educó en el seguimiento de la dieta mediterránea tradicional, tal como se ha definido al principio de este capítulo, o en una dieta baja en todo tipo de grasa. En las sesiones grupales se proporcionó material didáctico consistente en información detallada sobre alimentos emblemáticos, un plan alimentario con menús y recetas de cocina para una semana, adaptadas a cada estación del año, y listas de la compra para elaborar las recetas. En estas sesiones, a los participantes asignados a cada uno de los dos grupos de dieta mediterránea se les proporcionó sin coste alguno aceite de oliva virgen extra (un litro a la semana, que incluía un consumo mínimo de 50 mL diarios por el participante y el resto para cubrir las necesidades de la familia) o frutos secos (30 g por día: 15 g de nueces, 7,5 g de almendras y 7,5 g de avellanas), mientras que los participantes del grupo

Figura 2. Diseño del estudio PREDIMED (www.predimed.org).



de dieta baja en grasa recibieron obsequios no comestibles (instrumentos de cocina, piezas de vajilla, delantales de cocina, etc.). Es importante señalar que en ningún caso se recomendaron dietas con restricción calórica o aumento del ejercicio físico, ya que el objetivo del estudio era investigar los efectos del patrón dietético, excluyendo otros cambios del estilo de vida.

En las visitas individuales trimestrales, las dietistas utilizaron un instrumento muy útil para calibrar el grado de adherencia a la dieta mediterránea y a la vez promocionarla como parte de la intervención: el cuestionario de 14 puntos, diseñado específicamente para estos fines y validado mediante la utilización simultánea de cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos (31) (**Tabla 3**). La puntuación media alcanzada en este cuestionario por los participantes en los tres grupos de intervención al inicio del estudio varió entre 8,4 y 8,7 puntos sobre 14 (5), lo que demuestra un grado de adherencia basal a la dieta mediterránea relativamente alto en esta población de edad avanzada (edad media al inicio, 67 años).

En el estudio PREDIMED se recogía anualmente información sobre hábitos de vida, consumo de alimentos mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de 137 alimentos, actividad física, estado de salud y cambios en medicamentos. Cada año también se tomaban medidas antropométricas y presión arterial y se realizaba un electrocardiograma. Finalmente, al inicio, un año y después cada 2 años se practicaba extracción de sangre en ayunas y se recogía una muestra de orina de la mañana. Aparte de las determinaciones analíticas convencionales, se analizaron diversos biomarcadores, incluyendo marcadores objetivos de adherencia a los alimentos suplementados (hidroxitirosol en orina para el consumo de aceite de oliva virgen y ácido alfa-linolénico en plasma para el consumo de nueces) en una submuestra de participantes.

El objetivo principal del estudio PREDIMED fue averiguar el efecto de la intervención sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular (un agregado de infarto de miocardio, ictus, y muerte por estas causas), cuyos resultados se han publicado recientemente (5). Después de 5 años de seguimiento, los participantes en los dos grupos de dieta mediterránea presentaron una reducción

Tabla 3. Cuestionario de 14 puntos de adherencia a la dieta mediterránea utilizado en el estudio PREDIMED (www.predimed.org).

ESTUDIO PREDIMED — Cumplimiento de la dieta

Identificador del participante: ☐☐ Nodo ☐☐ C.Salud ☐☐ Médico ☐☐ Paciente ☐☐ Visita

Nodo: anotar el número de nodo correspondiente.
01. Andalucía - Málaga / 02. Andalucía - Sevilla - S.Pablo / 02. Andalucía - Sevilla - V.Rocío / 04. Baleares /
05. Cataluña - Barcelona norte / 06. Cataluña - Barcelona Sur / 07. Cataluña - Reus - Tarragona / 08. Madrid Norte /
09. Madrid Sur / 10. Navarra / 11. País Vasco / 12. Valencia
C.Salud: anotar el número del centro de salud correspondiente.
Médico: anotar el número del médico correspondiente.
Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.
Visita: anotar el número de visita correspondiente.
00. Inclusión - aceptación / 01. Visita inicial / 02. Visita 3 meses / 03. Visita 1 año / 04. Visita 2 años / 05. Visita Salida

Fecha del examen ☐☐/☐☐/200☐ (Día / Mes / Año)

1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar?	Sí = 1 punto	☐
2. ¿Cuanto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freir, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)?	2 o más cucharadas = 1 punto	☐
3. ¿Cuantas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración) 1 ración = 200g.	2 o más (al menos una de ellas en ensalada o cruda) = 1 punto	☐
4. ¿Cuantas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?	3 o más al día = 1 punto	☐
5. ¿Cuantas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (ración: 100 - 150 g)	menos de 1 al día = 1 punto	☐
6. ¿Cuantas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (porción individual: 12 g)	menos de 1 al día = 1 punto	☐
7. ¿Cuantas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?	menos de 1 al día = 1 punto	☐
8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana?	3 o más vasos a la semana = 1 punto	☐
9. ¿Cuantas raciones de legumbres consume a la semana? (1 plato o ración de 150 g)	3 o más a la semana = 1 punto	☐
10. ¿Cuantas raciones de pescado-mariscos consume a la semana? (1 plato pieza o ración: 100 - 150 de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco)	3 o más a la semana = 1 punto	☐
11. ¿Cuantas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana?	menos de 3 a la semana = 1 punto	☐
12. ¿Cuantas veces consume frutos secos a la semana? (ración 30 g)	1 o más a la semana = 1 punto	☐
13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100 - 150 g)	Sí = 1 punto	☐
14. ¿Cuantas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	2 o más a la semana = 1 punto	☐

del 30% de la incidencia de enfermedades cardiovasculares en comparación con el grupo control. La magnitud del efecto protector fue similar en análisis de subgrupos por sexo, edad mayor o menor de 70 años o presencia de diabetes u otros factores de riesgo. Considerando los componentes del objetivo principal, los resultados no llegaron a ser significativos para el infarto de miocardio o la muerte cardiovascular, pero sí lo fueron para el ictus, con una reducción del 34% para la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen y del 49% para la suplementada con frutos secos.

Diversos objetivos secundarios están en evaluación: diabetes, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, arteriopatía periférica, varios tipos de cáncer y demencia. En el PREDIMED se ha recogido ADN de todos los participantes, lo que permite realizar estudios nutrigenómicos. Además el estudio, del cual se han derivado ya más de 70 publicaciones, está proporcionando importantes datos de los efectos de la dieta mediterránea sobre variables intermedias de riesgo cardiovascular: adiposidad, presión arterial, glucemia, resistencia a la insulina, lípidos séricos y moléculas de oxidación e inflamación. En comparación con la dieta control, ambas dietas mediterráneas, a veces algo más una que la otra, han demostrado efectos beneficiosos sobre todas estas variables en estudios preliminares de subgrupos a 3 meses (32-34) y un año (35) o en toda la cohorte a 4 años (36). Un subestudio PREDIMED, limitado a uno de los centros reclutadores en el que se efectuaban a los participantes pruebas anuales de tolerancia oral a la glucosa para detectar con certeza la incidencia de diabetes, demostró un efecto protector del 50% de las dos dietas mediterráneas en comparación con la dieta control tras un seguimiento medio de 4 años (37). Los resultados de estos estudios (32-37) ilustran los mecanismos biológicos de la protección cardiovascular observada con la dieta mediterránea.

Otro estudio reciente con toda la cohorte PREDIMED demuestra que la dieta mediterránea suplementada con frutos secos reduce el riesgo de depresión, sobre todo en pacientes diabéticos (38). La depresión ha sido una patología escasamente evaluada en relación con los patrones dietéticos y únicamente en estudios epidemiológicos; estos resultados del PREDIMED proporcionan una evidencia novedosa del beneficio de la dieta mediterránea sobre un problema de salud a menudo incapacitante y muy frecuente en la población general.

Aparte de la importancia de haber demostrado por primera vez y de modo fehaciente en un estudio clínico aleatorizado que la dieta mediterránea protege de las enfermedades cardiovasculares (5), merecen destacarse varios aspectos de los hallazgos del estudio PREDIMED. En primer lugar, por si existía alguna duda, se confirma que una dieta alta en grasa total y grasa insaturada es mejor para la salud cardiovascular que una dieta baja en grasa total como la que se evaluó en el grandioso estudio *Women's Health Initiative* (39), que incluyó 48.835 mujeres posmenopáusicas seguidas durante unos 8 años y consiguió una reducción del consumo de grasa del 8,2% de la energía en el grupo de intervención, pero fue inútil para reducir el riesgo cardiovascular en comparación con la dieta habitual. Hay que tener en cuenta que el consumo medio de grasa fue del 20% en este estudio, mientras que el de los participantes en las dos dietas mediterráneas era del 42% (más del doble) en el PREDIMED. En segundo lugar, el éxito de la dieta mediterránea intensificada del estudio se consiguió en población de edad avanzada y de alto riesgo cardiovascular, y la mayoría de los participantes estaban tratados con fármacos antidiabéticos, medicación antihipertensiva y/o estatinas. Es ya un paradigma que el tratamiento prolongado con estatinas en prevención primaria reduce el riesgo cardiovascular cerca de un 30% (40). Por tanto, en los participantes en el PREDIMED tratados con estatinas del estudio (40% de la cohorte total) la dieta mediterránea duplicó la cuantía de esta protección, es decir, controló eficazmente una buena parte del llamado riesgo residual tras tratamiento con estatinas. En tercer lugar, dada la edad de los participantes, los resultados del PREDIMED nos enseñan que nunca es tarde para cambiar los hábitos dietéticos con el objetivo de mejorar la salud. Finalmente, y podríamos de-

cir de modo obvio, los dos alimentos suplementados en las dietas mediterráneas fueron los factores dietéticos que más significativamente distinguieron entre sí las dietas de cada grupo al final del estudio y los que tuvieron más influyeron en el aumento de la puntuación del cuestionario de 14 puntos de la **Tabla 3**. Por tanto, una parte del éxito del estudio puede atribuirse al aceite de oliva virgen y a los frutos secos, alimentos muy ricos en ácidos grasos insaturados (AGM y AGP) y antioxidantes que, a pesar de su alto contenido en grasa, no promovieron aumento de peso e incluso ayudaron a reducir la obesidad abdominal (28,29,35).

CONCLUSIÓN

Aparte de ser seguramente la manera más saludable de comer, la dieta mediterránea combina historia, cultura, tradición, gastronomía y el arte del bien vivir, hasta el punto de haber sido declarada patrimonio cultural inmaterial de la humanidad por la UNESCO (Decisión 5.COM 6.41) (41) en Noviembre 2010. En el expediente de la candidatura se hace hincapié en los esfuerzos necesarios para salvaguardar este elemento cultural por los países mediterráneos y adoptar medidas encaminadas a garantizar su transmisión a las generaciones más jóvenes, las que más están en riesgo de perder este patrón alimentario, así como promover la sensibilización del público sobre su importancia. Como se ha descrito recientemente para la población griega (42), los componentes dominantes de la dieta mediterránea que predicen una menor mortalidad son el consumo moderado de etanol (principalmente vino), una baja ingesta de carne y derivados y un alto consumo de verduras, frutas, frutos secos, legumbres y aceite de oliva. La selección de estos alimentos, junto con el aumento de la ingesta de cereales integrales y pescado y marisco, que también son alimentos mediterráneos tradicionales cuyo consumo se ha asociado de modo consistente a protección cardiovascular (15), hacen que el patrón dietético contenga todos los nutrientes necesarios para una buena salud (43). Por tanto, la dieta mediterránea apoya el concepto de variedad alimentaria, satisface las necesidades nutricionales y reduce claramente la incidencia de enfermedades cardiovasculares y probablemente de otras patologías crónicas, a la vez que contribuye a la biodiversidad, la sostenibilidad medioambiental y las relaciones sociales y familiares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. Circulation 1970;41(supl. I):1–211.
2. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med 2003;348:2599–2608.
3. Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women. The HALE Project. JAMA 2004;292: 1433–1439.
4. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. Curr Opin Lipidol 2002;13:3–9.
5. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med 2013;368:1279–1290.
6. Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. Public Health Nutr 2006;9(1A): 105–110.
7. Medina FX. La Alimentación Mediterránea: Historia, Cultura, Nutrición. Institut Català de la Mediterrània: Barcelona, 1996.
8. Naska A, Oikonomou E, Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Trichopoulos D. Siesta in healthy adults and coronary mortality in the general population. Arch Intern Med 2007;167: 296–301.

BIBLIOGRAFÍA

9. Macdiarmid JI, Kyle J, Horgan GW, Loe J, Fyfe C, Johnstone A, McNeill G. Sustainable diets for the future: can we contribute to reducing greenhouse gas emissions by eating a healthy diet? Am J Clin Nutr 2012;96:632–639.

10. García-Closas R, Berenguer A, González CA. Changes in food supply in Mediterranean countries from 1961 to 2001. Public Health Nutr 2006;9:53–60.

11. Hechos y cifras de la agricultura, la pesca y la alimentación en España. XVI. Consumo alimentario. Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente. http://www.magrama.gob.es/es/desarrollo-rural/temas/programas-ue/pe.

12. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al.; Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. Public Health Nutr 2011;14(12A):2274–2284.

13. Nestle M. Mediterranean diets: historical and research overview. Am J Clin Nutr 1995;61(supl.): 1313s–1307s.

14. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. Am J Epidemiol 1986;124:903–915.

15. Mente A, Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Intern Med 2009; 169:659–669.

16. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2010; 92:1189–1196.

17. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC, Llewellyn DJ. Adherence to Mediterranean diet, cognitive function and dementia: a systematic review. Epidemiology 2013;24:479–489.

18. Valls-Pedret C, Lamuela-Raventós RM, Medina-Remón A, Quintana M, Corella D, Pintó X, et al. Polyphenol-rich foods in the Mediterranean diet are associated with better cognitive function in elderly subjects at high cardiovascular risk. J Alzheimers Dis 2012;29:773–782.

19. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. J Am Coll Cardiol 2011;57:1299–1313.

20. Kesse-Guyot E, Ahluwalia N, Lassale C, Hercberg S, Fezeu L, Lairon D. Adherence to Mediterranean diet reduces the risk of metabolic syndrome: a 6-year prospective study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2013;23:677–683.

21. Schröder H. Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. J Nutr Biochem 2007;18:149–160.

22. Salas-Salvadó J, Martinez-González MÁ, Bulló M, Ros E. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21 Suppl 2:B32–B48.

23. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. Circulation 2011;123:2870–2891.

24. Ros E, Hu FB. Consumption of plant seeds and cardiovascular health: epidemiologic and clinical trial evidence. Circulation 2013;128:553–565.

25. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. Nutr Rev 2006; 64(2 Pt 2):S27–S47.

26. Sotos-Prieto M, Zulet MA, Corella D. Evidencia científica de los efectos de la dieta mediterránea sobre fenotipos intermedios y finales de enfermedad cardiovascular. Med Clin (Barc) 2010;134:22–29.

27. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet and weight loss: meta-analysis of randomized controlled trials. Metab Syndr Relat Disord 2011;9:1–12.

28. López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Ros E, De Caterina R, Badimón L, Covas MI, et al. Olive oil and health: Summary of the II International Conference on Olive Oil and Health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain) 2008. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010;20:284–294.

29. Ros E, Tapsell LC, Sabaté J. Nuts and berries for heart health. Curr Atheroscler Rep 2010;12: 397–406.

BIBLIOGRAFÍA

30. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999;99:779–785.

31. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al., on behalf of the PREDIMED Study Investigators. A short screener is valid for assessing Mediterranean Diet adherence among older Spanish men and women. J Nutr 2011;141:1140–1145.

32. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al; on behalf of the PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors. A randomized trial. Ann Intern Med 2006;145:1–11.

33. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, et al., on behalf of the PREDIMED Study Investigators. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation. A randomized, controlled trial. Arch Intern Med 2007;167:1195–1203.

34. Mena MP, Sacanella E, Vázquez-Agell M, Morales M, Fitó M, Viñas C, et al. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular anti-inflammatory effect of the Mediterranean diet. Am J Clin Nutr 2009;89:248–256.

35. Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, et al., on behalf of the PREDIMED Study Investigators. Effect of the Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status. One-year results of the PREDIMED randomized trial. Arch Intern Med 2008;168:2449–2458.

36. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. BMC Med 2013;11:207.

37. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MA, Ibarrola N, Basora J, et al., for the PREDIMED Study investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-REUS dietary intervention trial. Diabetes Care 2011;34:14–19.

38. Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Covas MI, et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. BMC Med 2013;11:208.

39. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA 2006;295:655–666.

40. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2013, Issue 1. Art. No.: CD004816.

41. http://www.unesco.org/culture/ich/es/RL/00394.

42. Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. BMJ 2009;338:b2337.

43. Maillot M, Issa C, Vieux F, Lairon D, Darmon N. The shortest way to reach nutritional goals is to adopt Mediterranean food choices: evidence from computer-generated personalized diets. Am J Clin Nutr 2011;94:1127–1137.

Actualidad en el manejo dietético y nutricional de la obesidad

Monereo Megías, S.
Merino Viveros, M.
Navea Aguilera, C.

Actualidad en el manejo dietético y nutricional de la obesidad

Monereo Megías, S.; Merino Viveros, M.; Navea Aguilera, C.

Hospital Universitario de Getafe.

RESUMEN

Parece evidente hoy en día, que la aparición de obesidad está claramente ligada a un estilo de vida sedentario asociado a un aumento de ingesta global, y que el patrón alimentario que mejor nos ayuda a prevenir la obesidad se aproxima a la dieta mediterránea. Todo lo demás son mitos sin base científica que lo único que generan es confusión y llevan a la gente hacia patrones alimentarios aberrantes de los que desconocemos los efectos a largo plazo.

El tratamiento de la obesidad implica un cambio del estilo de vida global y del patrón alimentario, que debe mantenerse a lo largo de la vida para evitar la recuperación de peso.

La dieta, está considerada en todos los consensos y guías clínicas relativas a la obesidad como piedra angular del tratamiento de la misma, disponiendo de datos que avalan su eficacia en la pérdida de peso principalmente relacionados con, dietas hipocalóricas con reducción de entre 500-1000 kcal sobre la dieta real que haga el paciente, con dietas bajas en grasa con reducción calórica, y con dietas muy bajas en calorías para la pérdida de peso a corto plazo en pacientes seleccionados (OMS 2007, Guía Dietética Americana 2010, European Association for the Study of Obesity 2008, NICE, SEEN, SEEDO). En la guía canadiense para el manejo de la obesidad, aunque recomiendan dietas hipocalóricas equilibradas, también sugieren la posibilidad de utilizar una dieta hipergrasa / hiperproteica durante tiempo limitado a 6-12 meses, así como también considera que las dietas de sustitución se pueden integrar como un componente de la dieta hipocalórica en algunos casos.

El plan dietético global del paciente debe incluir un conocimiento a fondo de sus hábitos alimenticios a fin de corregir errores nutricionales, por lo general muy evidentes, asociado a una clara modificación de sus hábitos de conducta. Así mismo el paciente debe cambiar hábitos de compra y almacenamiento de alimentos, debe planificar bien los menús y aprender a distribuir los alimentos a lo largo del día, así como adquirir hábitos saludables de cocinado y de ingesta.

En España se puso en marcha en el año 2005 la Estrategia NAOS (Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad) desde el Ministerio de Sanidad y Consumo con el

Correspondencia: Susana Monereo Megías. smonereo.hugf@salud.madrid.org

Figura 1. Tratamiento integral de la obesidad.

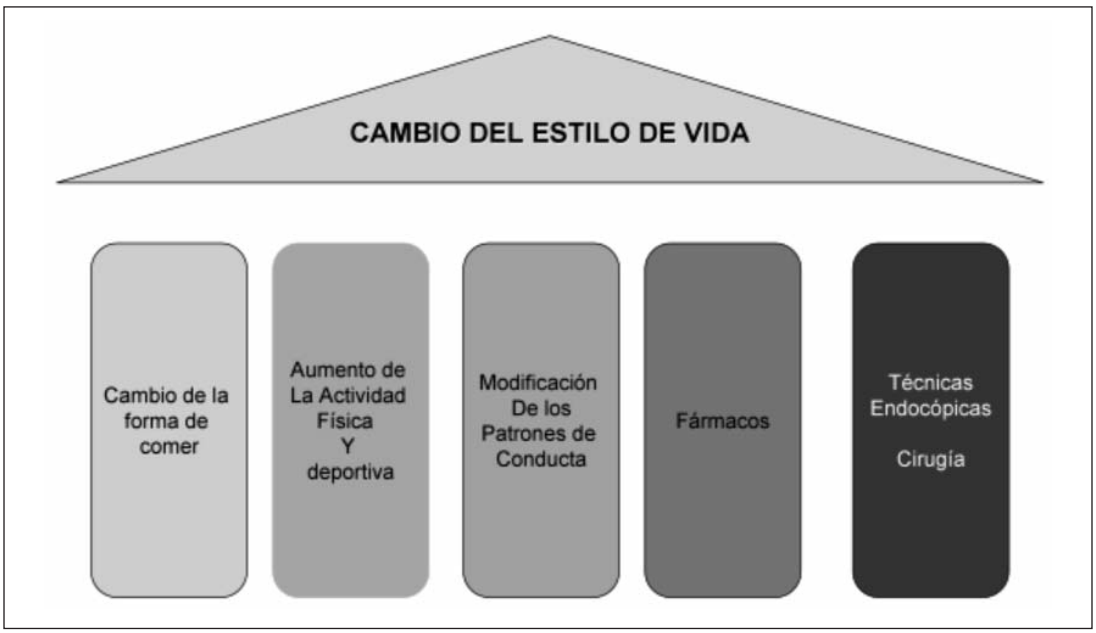
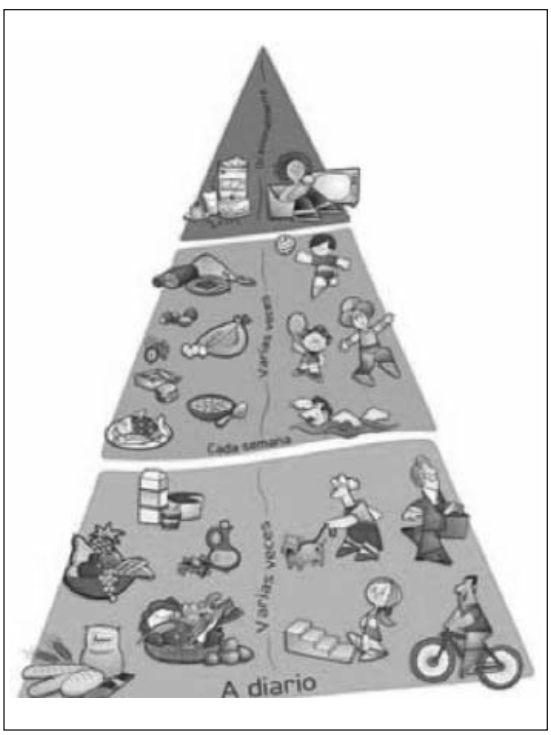


Figura 2. Pirámide de la Salud: Estrategia NAOS.



objetivo de sensibilizar a la población del importante problema de salud que supone la obesidad e intentar que los ciudadanos adquieran unos hábitos de alimentación saludables. A través de la pirámide NAOS se explican de una forma gráfica y sencilla las pautas sobre la frecuencia de consumo de los distintos grupos de alimentos que deben de formar parte de una alimentación saludable, combinado con la práctica de ejercicio físico.

El diseño de una dieta se hará en función de las características de cada paciente ya que existen diferentes posibilidades, con diferentes respuestas de pérdida de peso. Las dietas difieren principalmente en el porcentaje de macronutrientes, ya que todo el entorno de dietas mágicas no debe tenerse en cuenta. La elección de uno u otro está en función del tipo de paciente, su entorno, disponibilidad, capacidad de cumplimiento y adherencia de la dieta. El objetivo de este capítulo es revisar y actualizar las diferentes opciones en cuanto al manejo dietético y nutricional de la obesidad.

INTRODUCCIÓN

Aunque la palabra *dieta* procede de la palabra griega *dayta*, que significa "forma de vida", y representaba el conjunto de recomendaciones nutricionales que los médicos prescribían a sus pacientes como tratamiento de distintas enfermedades o prevención de las mismas, hoy ha quedado prácticamente relegada la dieta de adelgazamiento. Probablemente esta restricción, es en parte una de las razones de su fracaso, ya que no se asocia a un cambio del patrón global de vida, sino con algo puntual únicamente dirigido a conseguir una pérdida de peso intensa y rápida.

El planteamiento dietético ha de hacerse teniendo en cuenta una serie de factores relacionados con los hábitos del paciente, principalmente:

- Cuál es su situación clínica a fin de plantear un plan de restricción calórica más o menos intenso para que la pérdida de peso sea mayor en menos tiempo.
- La ingesta habitual previa en términos cualitativos y cuantitativos (tipo de alimentos y frecuencia de ingesta, número de ingestas, tamaño de la ración etc). Para ello se utilizan diferentes tipos de encuesta alimentaria, recuento de 24 horas, o cuestionarios que exploran las características de la dieta del paciente.
- La conducta alimentaria del paciente a fin de detectar trastornos de la conducta alimentaria (TCA), como atracones, binge eating, comedores nocturnos, adicciones etc y corregirlos.
- Estimación del gasto calórico del paciente. Es un aspecto fundamental en el planteamiento dietético de la obesidad ya que el aporte calórico debe por un lado garantizar suficiencia nutricional, y por otro equilibrar el balance energético a fin de que se pueda perder grasa almacenada.
- Mantenimiento del peso a largo plazo. Los cambios dietéticos prescritos deben ayudar a corregir malos hábitos del paciente e inducir cambios de hábitos que debe mantener a lo largo de su vida.

Por último la dieta debe facilitar la perdida de la masa grasa pero preservando masa magra y masa ósea, debe ayudar a la recuperación de la salud metabólica del paciente y por supuesto mejorar su salud metal y autoestima.

PLANTEAMIENTO DE LA DIETA

Cálculo del aporte calórico

La causa fundamental de este exceso de grasa es un desequilibrio entre la energía que se ingiere y la que se gasta. Esto se ha visto favorecido en las últimas décadas por cambios en el estilo de vida de la población, con aumento del sedentarismo y del consumo de alimentos hipercalóricos de alta densidad energética con mayor porcentaje de grasas y azúcares simples. Por lo tanto, para conseguir una pérdida de peso es necesario disminuir el aporte de energía y/o aumentar su gasto.

Las *calorías* de una dieta hacen referencia a la cantidad de energía que los alimentos ingeridos suministran al organismo. El aporte ca-

Tabla 1. Aporte energético de los nutrientes.

Nutriente	Kilocaloríasl/gramo
Proteínas	4 Kcal/g
Grasas	9 Kcal/g
Hidratos de carbono	4 Kcal/g
Salatrim	9 Kca/gl
Alcohol	7 Kcal/g
Polialcoholes	9 Kcal/g
Fibra	2 Kcal/g

Fuente: Reglamento (CE) 1169/2011 del Parlamento Europeo.

lórico de los macronutrientes varía dependiendo del tipo de nutriente que sea: 1g de grasa aporta el doble de calorías (9kcal/g) que 1g de proteína o de hidrato de carbono (4kcal/g).

Una de las bases fundamentales del tratamiento de la obesidad es reducir la ingesta total de calorías. El cálculo del gasto energético total para conocer la ingesta calórica adecuada depende de la edad, el sexo, el peso y el nivel de actividad física. Se han descrito numerosas ecuaciones para estimar el gasto energético basal (GEB) y el gasto energético en reposo (GER) en individuos adultos sanos estimadas a partir de la calorimetría indirecta. La fórmula más utilizada para calcular el GEB es la de Harris-Benedict, cuyo resultado se multiplica por factores de corrección según el nivel de actividad física:

Hombres GEB = 66,47 + (13,75 x peso en Kg) + (5 x altura en cm) – (6,76 – edad)

Mujeres GEB = 665,1 + (9,6 x peso en Kg) + (1,85 x altura en cm) – (4,68 x edad)

Hay que evitar las dietas muy bajas en calorías (VLCD), salvo para situaciones especiales a fin de no provocar la adaptación metabólica posterior, que reduce el gasto energético y por consiguiente frena la pérdida de peso, así como el exceso de catabolismo proteico y pérdida de masa magra consiguiente.

Distribución de macronutrientes

El contenido de distintos macronutrientes y su aporte calórico a la dieta es un tema controvertido. No existe una distribución ideal de macronutrientes que sea definitiva en el tratamiento de la obesidad. Cuando se analizan datos a largo plazo parece más importante la reducción calórica global y la adherencia a la dieta que la composición de la misma, siempre que el desequilibrio no produzca otras enfermedades.

– Grasas: La ingesta de grasa diaria en España y en la mayoría de países desarrollados supera los 100 gr /día y representa entre el 40-45% de las calorías de la dieta. Aunque parece evidente que la grasa al ser el macronutriente que aporta mayor energía es el principal contribuyente a la obesidad, hoy diversos estudios epidemiológicos comparativos nos hacen pensar que existen factores de confusión como la actividad física y disponibilidad de alimentos pueden estar interfiriendo en los resultados. El concepto de que toda grasa es perjudicial, está cambiando y sustituyéndose por aspectos cualitativos de la grasa, es decir no tanto grasa total sino que tipo de grasa se ingiere. También hay que tener en cuenta los efectos de la grasa sobre la regulación del apetito y la ingesta energética global. La grasa enlentece vaciado gástrico, aumenta la secreción de hormonas gastrointestinales saciantes y aunque tradicionalmente se ha considerado menos saciante que proteínas y carbohidratos, mejora la palatalabilidad y el cumplimiento dietético. Otro aspecto interesante es la oxidación de la grasa, y su contribución al gasto energético. Las grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas como el aceite de oliva son más susceptibles de ser oxidadas y su contribución al gasto energético es mayor. Así mismo, a mayor tasa de oxidación mayor supresión del apetito y mejor capacidad saciante. Por tanto el contenido total de grasa de la dieta es controvertido. Tanto dietas hipograsas (< 20%) como las hipergrasas (> 45%), aunque producen pérdidas de peso significativas no han ayudado a prevenir el avance de la obesidad y el sobrepeso.

– Proteínas. Elementos indispensables en la dieta por su efecto estructural, juegan además un papel importante en la regulación metabólica, contracción muscular, inmunidad celular y aporte energético. Además tiene un efecto termogénico importante y son altamente saciantes lo que las hace deseables en las dietas de adelgazamiento. Aunque las necesidad diarias están en torno a 1-1,2 gr por kg de peso real, en la actualidad, el contenido en proteínas de la dieta se ha ido incrementando habiendo llegado en algunos casos extremos de dietas hiperproteicas, al

representar más del 70% de las calorías de la dieta. Al igual que en las grasas, el aporte dietético global en la obesidad es un tema controvertido. Las dietas hiperproteicas, favorecen la pérdida de peso a corto y medio plazo y son bien aceptadas por la población general por sus efectos rápidos y su fácil adherencia. Sin embargo a largo plazo, no hay datos de su beneficio y se asocian con desmineralización ósea por la hipercalciuria que provocan, deterioro del filtrado glomerular, hiperuricemia, y aumento del riesgo cardiovascular, ya que además suelen ser ricas en grasa saturada.

– Carbohidratos. Son junto con las grasas, la principal fuente de energía del organismo. Se aconseja una ingesta mínima diaria de unos 150 gr a fin de mantener el aporte de glucosa cerebral (en torno a los 120 gr día), evitar la cetogénesis y el catabolismo proteico por la conversión de aminoácidos en glucosa. Las dietas actuales de países occidentales ricas en azúcares simples, refinados, fácilmente absorbibles de alto índice glucémico provocan hiperglucemia, hiperinsulinemia y sus excedentes se convierten en grasa. Se han asociado a incremento de peso y aparición de diabetes y otras enfermedades metabólicas, lo que ha hecho que se hayan popularizado las dietas muy bajas incluso sin carbohidratos. Este tipo de dietas, inducen cetogénesis y pérdidas de peso rápidas, lo hace que tengan muchos seguidores. Efectos a medio y largo plazo son, cetosis y acidosis metabólica, pérdida de masa magra, alteraciones intestinales porque son bajas en fibra, falta de vitaminas B1, B6, C, E y ácido fólico, así como de algunos minerales, y favorecen trastornos de conducta alimentaria con compulsiones por alimentos dulces. Se recomienda por tanto que una dieta debe aportar un mínimo de un 40% de las calorías en forma de carbohidratos complejos, ricos en fibra, y de bajo índice glucémico a fin de aportar suficiente glucosa a los órganos vitales como el cerebro, frenar la cetogénesis y el catabolismo proteico y proporcionar palatalabilidad y variedad a la dieta.

DIETAS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

A continuación se describen los distintos tratamientos dietéticos para el manejo de la obesidad. La elección de la dieta no tiene una regla fija ni existe un algoritmo establecido. Las características del paciente como la edad, tipo de vida social que lleve, problemas con la saciedad, impulsividad y compulsiones, etc deberán ser factores a tener en cuenta. Así mismo una vez iniciada se debe valorar la comprensión de la misma y el nivel de adherencia. En cualquier caso, la dieta o programa dietético debe ir acompañado de una modificación de hábitos que deben mantenerse a lo largo de la vida para evitar ganar el peso perdido, el efecto rebote o fenómeno del yoyo y el empeoramiento de los hábitos de alimentación que a veces ocurren tras dietas mal indicadas.

Tabla 2. Tipos de dietas en el tratamiento de la obesidad.

	Hidratos Carbono	Grasas	Proteínas
Dieta hipocalórica equilibrada	45 - 55 %	25 - 35 %	15 – 25 %
Dietas bajas HC/ricas grasas	< 20 %	55 – 65 %	25 – 30 %
Dietas bajas grasas/ricas HC	>65 %	10 – 20 %	10 – 20 %
Dietas hiperproteicas	Variable	Variable	>25 - 30%
Dieta mediterránea	50 - 55%	25 – 35 %	10 – 15%

Dietas hipocalóricas

Uno de los tipos de dieta más utilizados para la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad es la dieta hipocalórica equilibrada. El objetivo de este tipo de dietas es conseguir un balance energético negativo que conlleve una pérdida de peso. Existen unas características mínimas que deben cumplir: contener al menos 100-130 g de hidratos de carbono al día para prevenir la cetosis; 0.8 g/Kg de peso ideal/día de proteínas más 1.75 g de proteínas de alto valor biológico por cada 100 Kcal de déficit; contener un 30% o menos de grasas; evitar bebidas alcohólicas; contener al menos las cantidades recomendadas de vitaminas, minerales y electrolitos y 20-30 g/día de fibra (2). Se pueden dividir en dos grupos: *dietas hipocalóricas* que contienen al menos 800 Kcal/día ó 12-20 Kcal/Kg de peso ideal/día; y *dietas de muy bajo contenido calórico* que contienen menos de 800 Kcal/día ó menos de 12 Kcal/Kg peso ideal/día.

Dietas hipocalóricas básicas

Consiguen una reducción del 8% del peso en un período de 6 meses, acompañado de una reducción significativa del perímetro de cintura. Un 75% corresponde a pérdida de masa grasa y un 25% a masa magra. El objetivo de estas dietas con conseguir un déficit de 500-1000 Kcal/día. Lo que produce una pérdida de peso de 70-140 g/día. Si el déficit es de 300-500 Kcal/día, la pérdida de peso es de 40-70 g/día. De forma habitual se recomiendan dietas de 1000-1500 Kcal/día para mujeres, y de 1500-2000 Kcal para varones (3, 4).

Las dietas de muy bajo contenido calórico

Persiguen una pérdida de peso importante en un corto espacio de tiempo. Estarían indicadas en pacientes con obesidad moderada-severa que no han conseguido una pérdida de peso con otros tratamientos conservadores, y en aquellos con patologías médicas graves derivadas de la obesidad (diabetes mellitus tipo 2, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, hipertensión, hiperlipemia…). En general no se recomienda el uso de este tipo de dietas, sobre todo mediante alimentos comunes, por el alto riesgo de deficiencias nutricionales. Existen unas fórmulas comerciales que se presentan en forma de polvos a reconstituir con agua, o en forma de batidos o barritas, que tienen la ventaja de tener una composición conocida y de minimizar el riesgo de sufrir algún tipo de déficit nutricional. Para ser completas, estas dietas tienen que cumplir con unos requisitos: contener menos de 800 Kcal/día; alto contenido proteico (0.8-1.5 g/Kg de peso ideal/día) con proteínas de alto valor biológico; aporte suficiente de vitaminas, minerales, electrolitos y ácidos grasos esenciales; hidratos de carbono en cantidad suficiente para evitar la cetosis. Producen una pérdida de peso mayor que con las dietas hipocalóricas, 1.5-2 Kg/semana en mujeres y 2-2.5 Kg/semana en varones, con pérdidas de hasta 20 Kg en 12 semanas (5). Los efectos secundarios son generalmente pasajeros. Los más frecuentes son los síntomas gastrointestinales leves: náuseas, vómitos, dolores cólicos abdominales y despeños diarreicos. Incrementan el riesgo de sufrir litiasis biliar. Además se pueden presentar debilidad, hipotensión ortostática, cefalea, intolerancia al frío, irregularidades menstruales, gota, sequedad de piel, caída del cabello o uñas quebradizas.

Se debe recomendar realizar varias comidas al día, entre tres y cinco, tomando raciones pequeñas y evitando alimentos de alta densidad energética como bollería, dulces, fritos, etc.

Los resultados a medio y largo plazo son poco alentadores, observándose una recuperación del peso perdido incluso por encima del basal. A los 5 años un 2.4% de los tratados con dietas hipocalóricas y un 2.7% de los tratados con dietas de muy bajo contenido calórico han recuperado el peso. Tan solo un 13 y 27% respectivamente mantiene un peso de unos 5 kg menos, que al inicio del tratamiento 5 años antes. Por este motivo, más que un tratamiento dietético puntual,

se debe intentar conseguir un cambio en el estilo de vida con un tratamiento dietético permanente, combinando además educación nutricional, ejercicio físico y terapia conductual (6).

Dietas bajas en hidratos de carbono (DBHC) / ricas en grasas

El contenido de hidratos de carbono (HC) de la dieta es un determinante importante para la pérdida de peso a corto plazo (menos de 2 semanas). Por lo general son dietas que aportan menos de 20-60 g de HC al día (menos del 20% de las calorías totales) y con un incremento proporcional en el aporte de grasas o proteínas para compensar la disminución de HC (7). La restricción de HC conlleva la movilización del glucógeno y, si la ingesta de HC es menor de 50g/día, se desarrollará cetosis, con la consiguiente aparición de cuerpos cetónicos, deshidratación, cefaleas, mareo, disminución de la concentración, calambres y halitosis por eliminación de cuerpos cetónicos. Se producirá por tanto una rápida pérdida de peso, debida en primer lugar a la degradación del glucógeno y pérdida de agua en lugar de pérdida de grasa. Solo si la dieta se mantiene a largo plazo se produce pérdida de grasa.

La restricción por debajo de los 20g de HC/día se consideran dietas muy bajas en HC o dietas cetogénicas puras, como la dieta ATKINS que pertenecería al grupo de dietas milagrosas llamadas científicamente "dietas cetógenas", en la cual se deja un mínimo espacio (10%) a hidratos de carbono (extraídos de las verduras y frutas, y quedan prohibidos alimentos tales como las pastas, harinas, arroz, pan y bollería, legumbres, azúcar, bebidas alcohólicas y leche) con un consumo casi exclusivo de proteínas (90%) por lo que también se consideran dietas hiperpoteicas.

Tabla 3. Fuentes de energía en una cetogénica (DBHC).

1. Ácidos grasos (~70% requerimientos calóricos) Grasa dietética Lipolisis (depósitos grasa)
2. Cuerpos cetónicos (~20% requerimientos calóricos) Grasas y proteínas de la dieta Lipolisis y cetogénesis (depósitos de grasa)
3. Glucosa (~10% requerimientos calóricos) Gluconeogénesis (proteínas y grasas de la dieta → glicerol) Glucogenolisis

Aunque las dietas bajas y muy bajas en HC son más efectivas en la pérdida de peso a corto plazo (6 meses), no lo son a largo plazo (1 año o más). Un metaanálisis de 5 ensayos encontró que la diferencia en la pérdida de peso a los 6 meses, era mayor en el grupo DBHC que en la baja en grasas, pero no se mantuvo a los 12 meses (8).

La DBHC se puede abordar de de dos maneras: bien reduciendo la cantidad total de HC, o bien consumiendo comidas con bajo índice glucémico.

La preocupación principal de las DBHC es que suelen acompañarse de un exceso en la ingesta de grasas, lo que mantenido a largo plazo podría afectar a los niveles de colesterol en sangre y por tanto aumentar el riesgo de enfermedades coronarias, aunque este hecho no está demostrado; por lo que si se elige una DBHC deben fomentarse opciones saludables en la grasa (mono y poliinsaturadas) y proteínas (pescado, nueces, legumbres y aves de corral) por la asociación entre la ingesta de grasa saturada y enfermedad coronaria.

Además las dietas ricas en grasa y pobres en fibra se asocian al desarrollo de algunos tipos de cáncer como el de colon.

Dietas bajas en grasas / ricas en hidratos de carbono

Este tipo de dietas suponen otra estrategia estándar para perder peso. Para tratar el exceso de peso, prácticamente todas las guías dietéticas, recomiendan una reducción en la ingesta diaria

de grasa global. Ésta no debe superar el 20-30% de las calorías totales de la dieta dejando el mayor aporte calórico a los carbohidratos que representan entre el 55-60% del aporte calórico global (9).

Las grasas tienen menor efecto saciante que los HC y sobre todo que las proteínas, lo que permite comer grandes cantidades. Por todo ello, parece razonable disminuir su aporte en la dieta con el objetivo de controlar el apetito y disminuir la ingesta calórica. Las dietas relativamente bajas en grasa como la dieta mediterránea, han demostrado ser una estrategia eficaz para perder peso, reducción de colesterol y triglicéridos, disminuye el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2 y cáncer, presentando pocos problemas de seguridad.

Este tipo de dietas se pueden llevar a cabo de dos maneras: 1) proporcionando al paciente planes específicos de menú que hagan énfasis en el uso de comidas con bajo contenido en grasas; como guía, si un alimento "se derrite" en tu boca, probablemente contenga grasa. 2) enseñando a los pacientes a contabilizar gramos de grasa como alternativa a contar calorías. De un modo práctico supondría comer 33g de grasa por cada 1000 calorías de la dieta (≤30% grasa) así como también utilizando la información nutricional del etiquetado de alimentos.

Dietas hiperproteicas (DHP)

Las proporciones habitualmente recomendadas de ingesta proteica se sitúan en torno al 10 - 15% del aporte calórico total, las DHP se encuadrarían en aquellas que suponen un aporte proteico de al menos el 20% o el 30% del contenido calórico total de la dieta, habitualmente > 25%. Entre las dietas populares, la *dieta Atkins*, típicamente una DBHC, es proporcionalmente una DHP y también rica en grasas. También podemos considerar en este grupo la *dieta de la Zona*, con una proporción de nutrientes 40-30-30 entre hidratos de carbono, proteínas y grasas, respectivamente; la *dieta Pronokal* y la más reciente *dieta Dukan*.

La definición de DHP se basa en el porcentaje de las proteínas de la dieta, en función del aporte calórico total, la cantidad absoluta de proteínas (g/día o g/kg de peso) puede ser muy variable. Este matiz es importante cuando se trata de dietas hipocalóricas, en las cuales la reducción del aporte energético a expensas de grasas e hidratos de carbono puede producir un aumento porcentual proporcional del aporte de proteínas, si bien la cantidad total de las mismas no difiere de la contenida en una dieta normocalórica equilibrada. Teniendo en cuenta que el aporte diario recomendado de proteínas para los adultos a partir de los 19 años es de 0,83 g de proteínas/kg de peso corporal y que dicho aporte habitualmente se excede en la alimentación de los países occidentales, habría que considerar un aporte mínimo global de 90 g/día de proteínas para realmente estimar una DHP como tal.

La gran popularidad de este tipo de dietas, cambiando los hidratos de carbono por proteínas, se basa en los potenciales efectos beneficiosos asociados con la ingesta proteica: 1) efecto saciante (superior al de los hidratos de carbono o al de las grasas, lo que favorecería la limitación del consumo energético); 2) aumento de la termogénesis (son el principio inmediato que más calorías consume en su metabolismo y, por tanto, el menos rentable energéticamente); 3) mantenimiento o aumento de la masa magra, y facilidad de cumplimiento (10).

Efectos a medio y largo plazo de las DHP

En relación a este tipo de dietas, los resultados del mantenimiento del peso perdido son contradictorios. Existe evidencia científica en la que se demuestra que estas DHP pueden inducir una mayor pérdida de peso a corto plazo (6 meses) que la dieta convencional rica en hidratos de carbono, no obstante a largo plazo, no inducen mayor pérdida de peso que una dieta convencional.

No hay datos suficientes que nos permitan recomendar este tipo de dietas para mantener el peso perdido después de haber realizado otro tipo de dieta.

*A **medio plazo**,* Gordon *et al,* 2008 (11) en un estudio prospectivo no aleatorizado realizado en 24 mujeres postmenopáusicas, no encontraron diferencia en la pérdida de peso tras 20 semanas con 2 dietas hipocalóricas con diferente aporte de proteínas (30% [1,2-1,5 g/kg/día] *vs*. 15% [0,5-0,7 g/kg/día]).

Tampoco Kerksick *et al,* 2010 (12) observaron diferencias en la pérdida de peso entre 4 dietas hipocalóricas con diferente proporción de proteínas e hidratos de carbono. Sin embargo, Krebs *et al,* 2010 (13) sí comunicaron una mayor pérdida de peso con una DHP libre (99 g/día de proteínas) frente a una DBG hipocalórica (tras 13 semanas).

A ***más a largo plazo***, los resultados sobre pérdida final de peso son dispares aunque básicamente negativos: Due *et al*, 2004 (14) en el que se compararon dietas bajas en grasas con distinto contenido proteico (25% y 12%), la pérdida de peso a los 6 meses fue mayor con la DHP (9 vs 5 kg), pero sin diferencias significativas a los 12 y 24 meses. En el estudio de McAuley *et al*. 2006 (15) con 93 mujeres con sobrepeso, las diferencias observadas a los 6 meses a favor de la DHP (86 g/día) desaparecen tras 1 año de seguimiento.

El estudio publicado por Gardner *et al.* 2007 (16) que compara diversos tipos de dietas populares normocalóricas (Atkins, Zone, Ornish y LEARN), en una polacion de 311 mujeres, muestra a los 12 meses una mayor pérdida de peso con la dieta Atkins (DBHC y con aumento del aporte de proteínas [27%] y grasas) que con el resto de dietas que aportaban mayor contenido de hidratos de carbono y menos proteínas.

M Clifton P *et al*, 2008 (17) realizaron un estudio cuyo objetivo era determinar la eficacia de una DHP vs dieta rica en hidratos de carbono, en el mantenimiento de la pérdida de peso, sobre los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y los marcadores de salud ósea tras 64 semanas de seguimiento; no evidenciaron diferencias significativas en la pérdida de peso entre los dos grupos; en general los marcadores de riesgo cardiovascular mejoraron, pero la ingesta de proteínas per se no parece conferir ningún beneficio adicional, sino que más bien fue consecuencia de la pérdida de peso, siendo ésta última la que también confirió un efecto positivo en los marcadores biológicos de ECV así como en los marcadores de salud ósea.

Seguridad a largo plazo DHP

La ingesta de gran cantidad de proteínas aumenta la excreción urinaria de calcio, con el riesgo potencial de pérdida de hueso y pudiendo suponer un riesgo a largo plazo para desarrollar nefrolitiasis (18). Múltiples estudios a largo plazo (12-15 años) han encontrado que el consumo de mayor cantidad de proteínas y menos cantidad de hidratos de carbono tienen un incremento de la mortalidad total (la mayoría debido a un incremento de mortalidad cardiovascular) (19); también las dietas ricas en proteínas de origen animal y bajas en hidratos de carbono pueden alterar la microbiota intestinal y reducir la producción de antioxidantes fenólicos derivados del consumo de fibra y aumentar en consecuencia el balance de componentes N-nitrosos, que son potenciales agentes carcinógenos del tubo digestivo (20).

Por lo tanto podemos concluir que la evidencia actual respecto a las DHP es que pueden inducir a corto plazo (menos de 6 meses) mayor pérdida de peso que una dieta convencional rica en hidratos de carbono pero no induce a largo plazo (más de 12 meses) una mayor pérdida de peso que una dieta convencional rica en hidratos de carbono; así mismo no hay datos suficientes que nos permitan establecer la eficacia de las DHP en el manteamiento del peso perdido tras una fase inicial de pérdida de peso con otro tipo de dieta. Aunque se ha visto que las DHP favorecen la

preservación de la masa magra, mejor que otro tipo de dietas, a largo plazo debido al incremento en la ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas (perjudiciales desde el punto de vista cardiovascular), colesterol y reducción de consumo de fibra, vitaminas y minerales, lo cual puede tener graves efectos negativos sobre la función del riñón, el hueso y el sistema cardiovascular.

Dietas con modificación de hidratos de carbono: dietas ricas en fibra

La fibra dietética es la parte de los vegetales que no puede ser digerida por las enzimas del tracto gastrointestinal, aunque pueden ser fermentados por la microflora colónica. La componen diversos hidratos de carbono y la lignina. De forma general se recomienda un consumo diario de fibra de 20-40 g al día.

Su consumo produce un enlentecimiento del vaciamiento gástrico y del tránsito intestinal, retrasando la absorción de hidratos de carbono y grasas. La ingesta elevada de fibra se ha relacionado con varios efectos beneficiosos:

- Cardiovascular: reducción del riesgo de cardiopatía isquémica e ictus (21).
- Diabetes Mellitus: reduce el riesgo de desarrollar DM tipo 2 y mejora su control metabólico (22).
- Cáncer: probable efecto beneficioso contra el desarrollo de cáncer colorrectal (23).
- Mortalidad: disminución de la mortalidad por todas las causas (24).

Este tipo de dieta se basa en una ingesta equilibrada de alimentos con mayor proporción de alimentos ricos en fibra como son las frutas, verduras, hortalizas o cereales integrales. No se recomienda exceder su consumo en más de 50 g al día.

No hay datos suficientes para establecer el papel de la dieta enriquecida en fibra en la pérdida de peso, aunque los suplementos de fibra parecen facilitar la pérdida de peso y mejorar el perfil lipídico en pacientes obesos.

Dietas de sustitución de comidas (Meal Replacement)

La utilización de sustitutos de una o más comidas por preparados comerciales (generalmente en forma de barritas, galletas, batidos o cremas), de los cuales conocemos exactamente su composición (aporte de calorías totales, grasas, proteínas e hidratos de carbono) pueden facilitar el seguimiento de una dieta hipocalórica de manera correcta, favoreciendo tanto la pérdida de peso como el mantenimiento del peso perdido (25).

Existe en la actualidad toda una serie de recomendaciones sobre la composición de estos sustitutivos de comida en cuanto a calorías totales (200-400kcal) aporte proteico y graso del 50 y 30% respectivamente del valor calórico global, así como de su contenido en vitaminas y minerales, así como también respecto a la composición de los sustitutos de la dieta completa: Se recomienda usarlos en el seno de un tratamiento estructurado asociado a dieta hipocalórica, ejercicio físico y pautas de modificación de conducta.

Dieta mediterránea

El término “dieta mediterránea” se empezó a utilizar a mediados de la década de los 70 para referirse a una dieta caracterizada por un bajo consumo de carne y grasas animales, que eran reemplazados por productos de origen vegetal, y que era típica de algunas poblaciones de Grecia e Italia (26). Actualmente se conoce como dieta mediterránea a un patrón de alimentación que se considera típico de los países mediterráneos. Esta dieta se caracteriza por: uso del aceite de oliva como fuente principal de grasas; elevado consumo de cereales, legumbres,

frutas y hortalizas; moderado consumo de carne de ave, pescado y vino y bajo consumo de carnes rojas.

Dentro de los beneficios de la dieta mediterránea los diversos estudios disponibles apuntan a un posible efecto positivo en la prevención del sobrepeso y la obesidad, y en la prevención del aumento del perímetro abdominal (27).

Se ha objetivado que la introducción de un patrón dietético como la dieta mediterránea favorece la pérdida de peso y la prevención de la obesidad (28). Una alta adherencia a este patrón alimentario disminuye la probabilidad de tener sobrepeso u obesidad entre un 29 y un 51% (29).

Existen varias razones para explicar por qué la dieta mediterránea protegería contra la ganancia de peso (30):

– Es una dieta rica en alimentos vegetales, por lo que aporta grandes cantidades de fibra. Esto consigue aumentar la saciedad a través de mecanismos como la masticación prolongada o el aumento del enlentecimiento gástrico.
– Es de baja densidad calórica y baja carga glucémica comparada con otros patrones dietéticos. Esto junto con su alto contenido en agua produce un aumento de la saciedad y menor ingesta calórica, previniendo el exceso de peso.
– El aporte relativamente alto de grasa induce a pensar que este tipo de dieta podría provocar un aumento de peso, pero distintos estudios no han demostrado una relación positiva entre mayor aporte graso dietético y obesidad.
– La calidad de la grasa es un factor clave para explicar este efecto protector de la dieta mediterránea sobre el exceso de peso, por su bajo aporte en grasa saturada y *trans*, que aumentan el colesterol, y alto de monoinsaturada (aproximadamente un 67% de toda la grasa aportada). Este perfil proporciona grandes beneficios para la salud.
– Es rica en ácidos grasos monoinsaturados, que mejoran el metabolismo de la glucosa, aumentan la oxidación postprandial de la grasa, la termogénesis inducida por dieta y el gasto energético global diario comparado con dietas más ricas en grasa saturada.
– El uso de aceite de oliva aumenta la palatabilidad de verduras y legumbres, facilitando su ingesta cruda. Son alimentos ricos en fibra y de baja densidad calórica que producen mayor saciedad.
– La dieta mediterránea es altamente palatable y bien tolerada entre los que hacen tratamiento dietético adelgazante con una adherencia a la misma razonablemente alta.

A estos efectos beneficiosos sobre la pérdida de peso que se atribuyen a la dieta mediterránea, hay que añadir además importantes efectos beneficiosos sobre la tensión arterial, los lípidos, la prevención y control de la diabetes mellitus, el síndrome metabólico y de protección a nivel cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. Obes Res 2001;9: suppl.1:1S-40S.
2. Olveira Fuster G, *et al*. Manual de Nutrición Clínica y Dietética. Ediciones Díaz de Santos, 2007.
3. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults (US). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998 Sep. Chapter 4, Treatment Guidelines.
4. Gargallo Fernández Manuel M, Breton Lesmes I, Basulto Marset J, Quiles Izquierdo J, Formiguera Sala X, Salas-Salvadó J; FESNAD-SEEDO consensus group. Evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults (FESNAD-SEEDO consensus document). Nutr Hosp. 2012 May-Jun;27(3):833-64.
5. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Very low-calorie diets. JAMA 1993; 270: 967-974.
6. Arrizabalaga JJ, Calañas-Continente A, Vidal J, Masmiquel L, Díaz-Fernández MJ, García-Luna PP, *et al*. Guía de práctica clínica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en personas adultas. Endocrinol Nutr 2003; 50 (Supl 4): 1-38.
7. Westman CE, Feinman RD, Mavropoulos JC et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. Am J Clin Nutr 2007;86:276–84.
8. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M et al. Effects of low carbohydrate vs low fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006;166:285-93.
9. Astrup A, Hill JO, Saris WH. Dietary fat: at the heart of the matter. Science 2001;293:801-4.
10. Paddon-Jones D, Westman E, D Mattes R, et al. Protein, weight management, and satiety. Am J Clin Nutr 2008;87:suppl: 1558S– 61S.
11. Gordon MM, Bopp MJ, Easter L, et al. Effects of dietary protein on the composition of weight loss in postmenopausal women. J Nutr Health Aging. 2008; 12: 505-9.
12. Kerksick CM, Wismann-Bunn J, Fogt D, et al. Changes in weight loss, body composition and cardiovascular disease risk after altering macronutrient distributions during a regular exercise progam in obese women. Nutr J 2010; 9:59.
13. Krebs NF, Gao D, Galla J, Collins JS, Johnson SL. Efficacy and safety of a high protein, low carbohydrate diet for weight loss in severely obese adolescents. J Pediatr. 2010;157:252-8.
14. Due A, Toubro S, Skov AR, et al. Effect of normal fat diets, either medium or high in protein, on body weight in overweight subjects: a randomized 1 year trial. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28:1283-90.
15. McAuley KA, Smith KJ, Taylor RW, McLay RT, et al. Long-term effects of popular dietary approaches on weight loss and features of insulin resistance. Int J Obes Lond 2006;30:342–9.
16. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. JAMA. 2007; 297: 969-77.
17. M Clifton P, B Keogh J, Noakes M. Long-term effects of a high-protein weight-loss diet. Am J Clin Nutr 2008;87:23–9.
18. Dawson-Hughes B, Harris SS, Rasmussen H et al. Effect of dietary protein supplements on calcium excretion in healthy older men and women. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1169-73.
19. Lagiou P, Sandin S, Weiderpass E, et al. Low carbohydrate-high protein diet and mortality in a cohort of Swedish women. J Intern Med. 2007;261:366-74.
20. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. Am J Clin Nutr.2011; 93:1062-72.
21. Key TJ, Thorogood M, Appleby PN, Burr ML. Dietary habits and mortality in 11,000 vegetarians and health conscious people: results of a 17 year follow up. BMJ. 1996 Sep 28;313(7060): 775-9.

BIBLIOGRAFÍA

22. Post RE, Mainous AG 3rd, King DE, Simpson KN. Dietary fiber for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. J Am Board Fam Med. 2012 Jan-Feb;25(1):16-23.

23. Negri E, Franceschi S, Parpinel M, La Vecchia C. Fiber intake and risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1998 Aug;7(8):667-71.

24. Park Y, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A. Dietary fiber intake and mortality in the NIH-AARP diet and health study. Arch Intern Med. 2011 Jun 27;171(12):1061-8.

25. Wing RR, Jeffery RW. Food provision as a strategy to promote weight loss. Obes Res. 2001; Suppl 4: 271-275.

26. Gil Hernández A, *et al*. Tratado de Nutrición. Madrid: Editorial Acción Médica, 2005: 374-384.

27. Morales-Falo EM, Sánchez-Moreno C, Esteban A, Alburquerque JJ, Garaulet M. Quality of the diet "before and during" a weight loss treatment based on Mediterranean diet; behavioural therapy and nutritional education". Nutr Hosp. 2013 Julio-Agosto;28(4):980-987.

28. Andersen CJ, Fernandez ML. Dietary strategies to reduce metabolic syndrome. Rev Endocr Metab Disord. 2013 Aug 13.

29. Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Stefanadis C. Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study. Nutrition. 2006; 22:449-56.

30. De Luis Román DA, Bellido Guerrero D, García Luna PP. Grupo de Nutrición de la SEEN. Dietoterapia, Nutrición Clínica y Metabolismo. Ediciones Díaz de Santos, 2010.

Obeso metabólicamente sano: ¿realidad o ficción?

Salvador, J.
Andrada, P.
Pascual, E.

Obeso metabólicamente sano: ¿realidad o ficción?

Salvador, J.; Andrada, P.; Pascual, E.

Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.

LA OBESIDAD VISCERAL COMO ELEMENTO CLAVE EN LA MORBIMORTALIDAD

La epidemia de obesidad muestra una evolución dramáticamente creciente, aunque con intensidad heterogénea, en la gran mayoría de los países de nuestro planeta, siendo responsable de un sinnúmero de complicaciones que impactan directamente sobre la calidad y expectativa de vida de las personas que la sufren. Existe una relación demostrada entre obesidad y morbimortalidad, estimándose una pérdida de 22% de expectativa de vida en un varón con obesidad mórbida de 25 años de edad (1). Adicionalmente, el tratamiento de la obesidad mórbida mediante cirugía bariátrica se ha mostrado eficaz en reducir la mortalidad cardiovascular y por cáncer (2), confirmando la relación mortalidad-obesidad.

A pesar de que la obesidad se encuentra fisiopatológicamente relacionada con el desarrollo de insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, esteatohepatitis, apnea del sueño y cáncer entre otras complicaciones, no ha sido hasta este año en que la Asociación Médica Americana ha reconocido a la obesidad como una enfermedad (3). Mientras las acciones dirigidas a frenar factores de riesgo vascular modificables como el tabaquismo, la hipertensión o la dislipemia han avanzado con mayor o menor grado de éxito merced a la intervención preventiva y terapéutica, la obesidad se presenta como un tsunami de crecimiento progresivo con especial intensidad en los grados de obesidad más severos.

Los enormes avances experimentados por la investigación, tanto básica como clínica y traslacional, en la fisiopatología de la obesidad, nos han aportado luz respecto al papel endocrino de los adipocitos como productores de adipoquinas con efectos promotores de inflamación de bajo grado y resistencia a la insulina, elementos ambos que se han consolidado como mediadores importantes de los fenómenos implicados en la arteriosclerosis y el riesgo cardiovascular (4,5).

El tejido adiposo visceral, metabólicamente más activo que el subcutáneo, tiene una producción significativa de TNF-alfa e interleuquina-6, mientras que el tejido adiposo subcutáneo produce más leptina y adiponectina (4,5). Es precisamente el exceso de grasa visceral el elemento que más se relaciona con el desarrollo de resistencia insulínica y de las complicaciones cardiovasculares y metabólicas de la obesidad (4,5). De hecho, la magnitud de grasa visceral medida mediante TAC ha emergido como un factor independiente predictivo de mortalidad (6).

Correspondencia: Javier Salvador. jsalvador@unav.es

A pesar de estas evidencias, el parámetro que clásicamente se viene empleando en la caracterización de la obesidad es el Indice de Masa Corporal (IMC) que hace referencia a la desproporción entre peso y talla. Es el valor de IMC entre 18.5 y 24.9 kg/m^2 lo que establece la normalidad, mientras que la cifra por encima de 30 kg/m^2 define la existencia de obesidad. Con esta base se ha establecido la prevalencia de obesidad en distintas regiones del mundo debido a la simplicidad del procedimiento, lo que facilita su valoración comparativa. Sin embargo, desde el punto de vista conceptual la obesidad se define como un exceso de grasa corporal, y aunque exista una aceptable correlación entre la magnitud del compartimento adiposo y el valor de IMC, es bien conocido a día de hoy que la aplicación de este parámetro no es un buen método para predecir el porcentaje de grasa corporal. Estudios recientemente publicados han puesto de manifiesto que mientras la práctica totalidad de personas con IMC superior a 30 kg/m^2 tienen exceso de grasa, hasta el 80% de los pacientes con sobrepeso por criterios antropométricos son obesos desde el punto de vista de la composición corporal, y en torno al 30% de pacientes con IMC normal muestran excesivo compartimento graso (7,8). Lo más importante es que estos pacientes que muestran discrepancia entre IMC y composición corporal con exceso de masa grasa presentan un perfil de factores de riesgo cardiovascular significativamente peor que los con composición corporal normal (7,8). Esta información indica que el IMC no es buen parámetro para diagnosticar obesidad, especialmente en los intervalos de IMC propios de la normalidad y el sobrepeso, y que la medición de composición corporal tiene una traducción funcional importante al menos en forma de riesgo cardiovascular.

Adicionalmente, y asumiendo la importancia del exceso de grasa corporal general, la distribución del tejido adiposo cobra gran importancia, habida cuenta que especialmente la obesidad abdominal, determinada de forma indirecta por la medida de la circunferencia de la cintura, posee un poder predictor importante del riesgo cardiometabólico, lo que aún reduce más el valor de IMC como indicador único en la valoración de la repercusión funcional (9). Tanto el TAC como la resonancia magnética ofrecen el mejor procedimiento para la cuantificación de grasa visceral por su relación con las complicaciones cardiometabólicas y la mortalidad (6), si bien su uso con este fin está restringido hoy en día a la investigación clínica. El empleo de la bioimpedancia puede acercar la medida de grasa visceral a la práctica clínica, si bien los dos procedimientos anteriores son los considerados más adecuados para obtener una medida suficientemente precisa. Aunque a nivel colectivo existe una buena correlación entre perímetro de cintura y magnitud de grasa visceral, a título individual existen discrepancias entre ambas medidas (10). Así pues, para la práctica clínica la valoración del perímetro de cintura, ya sea de forma aislada o en relación con la talla, es indispensable para evaluar el riesgo de la obesidad de un paciente concreto. Fisiopatológicamente, el aumento de grasa visceral ocupa un lugar central en el desarrollo, entre otras, de complicaciones señaladas especialmente en el riesgo del paciente con obesidad, como hipertensión, hiperglucemia y dislipemia, por lo que el perímetro de cintura complementa y, dependiendo del objetivo, puede desplazar al valor de IMC en la evaluación funcional de la obesidad (9,11).

La individualización del tratamiento de la obesidad requiere una valoración lo más profunda posible que permita diferenciar las características de cada paciente para así aumentar las probabilidades de éxito terapéutico a medio y largo plazo. En este terreno, no solo la valoración del compartimento graso y su distribución anatómica, sino la afectación funcional que induce la obesidad mediante la evaluación de las complicaciones más relacionadas con el riesgo cardiovascular facilita estadiar la situación (12), y de ese modo establecer una aproximación más real al riesgo de la obesidad, lo que conduce a contar con un criterio más sólido para escoger mejor una modalidad terapéutica personalizada. En este sentido, la evaluación de la existencia de acúmulos de factores de riesgo, como los propuestos en el llamado síndrome metabólico, junto a parámetros antropométricos y bioquímicos adicionales como los índices de resistencia insulínica y de inflamación posibilita estratificar el riesgo de la obesidad.

En realidad, hasta el 30% de los pacientes obesos no desarrollan resistencia insulínica o complicaciones cardiometabólicas asociadas (13). El hecho que pacientes con normalidad u obesidad por IMC puedan tener un status metabólico beneficioso o de riesgo independiente de su relación peso/talla, hace que puedan identificarse las siguientes condiciones: obeso metabólicamente enfermo, obeso metabólicamente sano, normoponderal metabólicamente enfermo y normoponderal metabólicamente sano (14). Esta clasificación abre nuevas perspectivas diagnósticas y plantea dudas respecto al abordaje terapéutico que, en virtud de estos perfiles, puede ser diferente al que se ha considerado como unitario en la obesidad caracterizada por el valor de IMC.

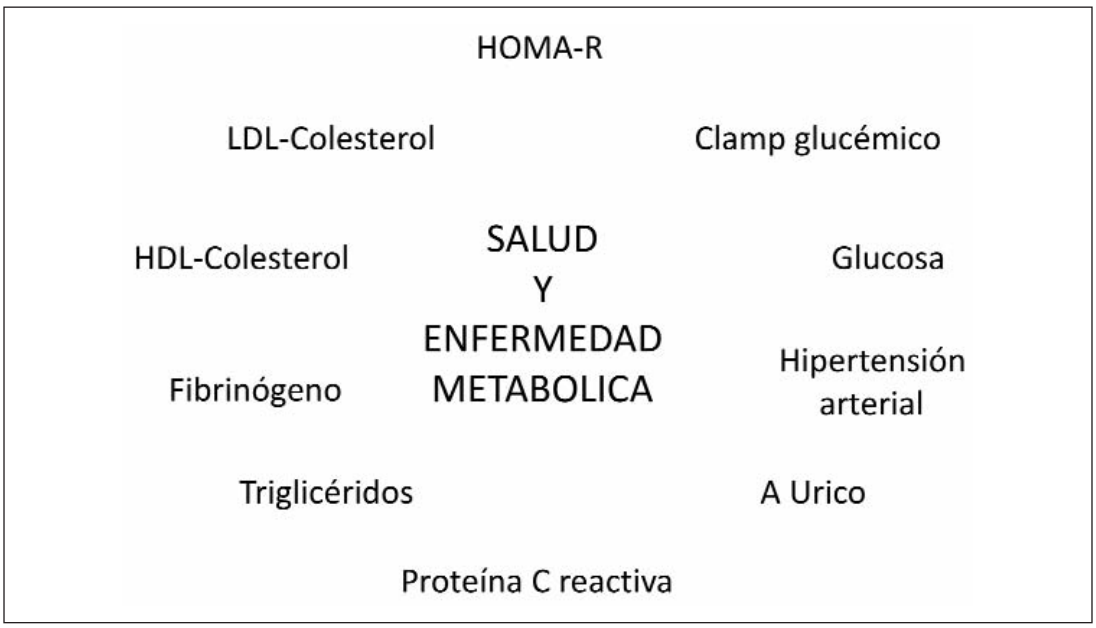
De estas consideraciones nace el concepto de obesidad metabólicamente sana o saludable (OMS).

CARACTERIZACIÓN Y PREVALENCIA DE OBESIDAD METABÓLICAMENTE SALUDABLE

El concepto de salud metabólica implica necesariamente a innumerables factores cuya evaluación es inabarcable para la práctica clínica. Es por ello que la mayoría de los grupos de investigación se centran en parámetros clínicos y bioquímicos abordables en un intento de buscar una traducción con aplicabilidad inmediata, lo que lleva consigo probablemente una perspectiva superficial de la situación. La diversidad en el panel de variables a considerar supone una gran dificultad para establecer prevalencias comparativas de OMS, evidenciándose una gran dispersión de frecuencias en ausencia de un consenso que unifique los criterios de definición.

Los criterios aplicados para la identificación de OMS son muy heterogéneos. El perímetro de cintura, elevado en la gran mayoría de obesos, no forma parte de la definición. En general, se consideran parámetros relativos al metabolismo hidrocarbonado, como el índice HOMA-R que estima la resistencia insulínica, los valores de glucemia en ayunas, la sobrecarga oral de glucosa o la condición de diabetes mellitus, al metabolismo lipídico, como triglicéridos, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, y a la presión arterial (Figura 1). La cifra de ácido úrico, el

Figura 1. Criterios empleados en la caracterización de OMS.



recuento de leucocitos, la concentración de fibrinógeno o el valor de proteína C reactiva son incluidos con menor frecuencia (15).

Adicionalmente, los puntos de corte que otorgan significación a una determinada variable también son distintos según los estudios, especialmente cuando se aplican a la evaluación de resistencia insulínica, basándose en un valor determinado o en cuartiles derivados de series locales. Por ejemplo, los valores de corte de la valoración de HOMA-R pueden distar tanto como 1.95 y 5.1 para otorgar condición de insulinorresistencia (15). Estas circunstancias condicionan que la prevalencia de OMS pueda oscilar entre 6% (16) y 44% (17) según las series.

Como cabe esperar, la prevalencia evaluada en una determinada cohorte varía también de forma significativa dependiendo de los criterios de OMS que se apliquen (18), enfatizando la necesidad de establecer un consenso de caracterización diagnóstica.

Cuanto más estrictos son los criterios y más profunda la valoración de la salud metabólica o vascular, menor es la prevalencia de OMS (19,20), lo que lleva a considerar que aunque la diferenciación de patrones de riesgo metabólico y vascular puede tener utilidad, el concepto de salud metabólica exige de estudios más sofisticados que van más allá de patrones clínico-analíticos convencionales.

El progresivo conocimiento de la historia natural de la diabetes mellitus tipo 2 muestra que la condición de resistencia insulínica y la reserva pancreática varían con el tiempo, lo que da soporte a la posibilidad de que el status metabólico de un paciente con OMS se modifique de forma evolutiva en lo que respecta a su perfil metabólico ofreciendo una perspectiva dinámica a dicha condición (21,22).

POTENCIALES DETERMINANTES DE OBESIDAD METABÓLICAMENTE SALUDABLE

La historia natural de los pacientes con OMS se imbrica necesariamente con la de la obesidad en general, por lo que un número importante de factores pueden intervenir en determinar cuál será el patrón metabólico de la obesidad.

Tejido adiposo visceral y depósito graso ectópico

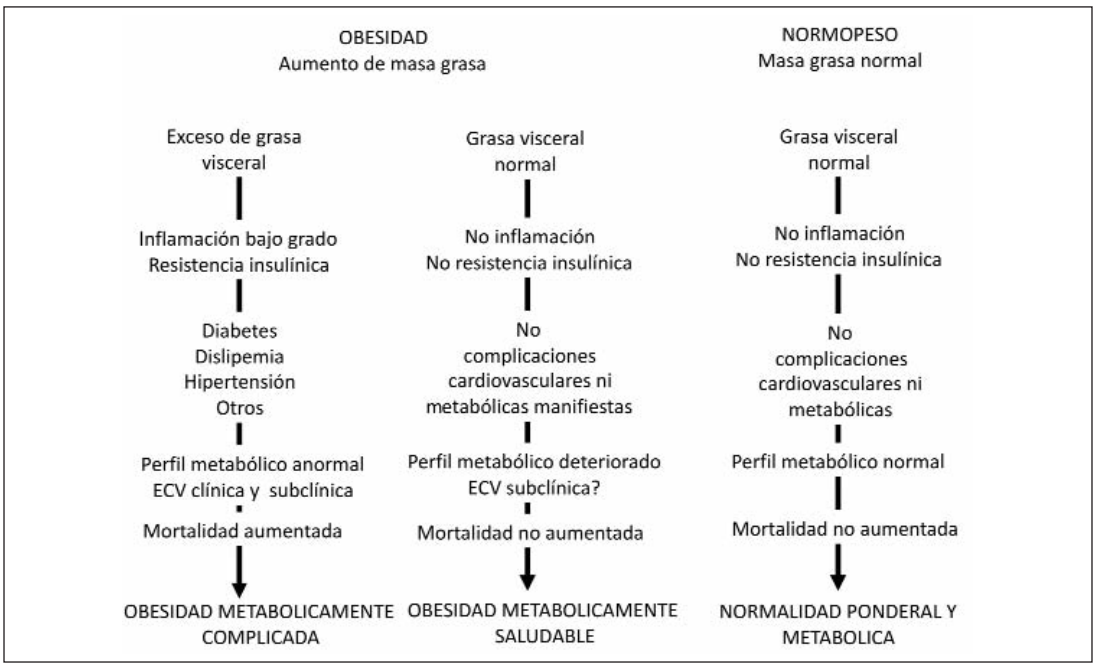
El exceso de tejido adiposo visceral se encuentra implicado en la fisiopatología de la inflamación de bajo grado y de la resistencia insulínica asociadas a la obesidad. Recientes estudios han puesto de manifiesto que uno de los elementos diferenciales entre pacientes con OMS y pacientes con obesidad metabólicamente complicada (OMC) es la adiposidad abdominal (Figura 2) y la magnitud del tejido adiposo visceral (23). Asimismo, se ha sugerido que la infiltración grasa hepática y muscular puede jugar un papel significativo (24). El patrón de inflamación a nivel general y de tejido adiposo, el tamaño y su sensibilidad insulínica son elementos diferenciales entre OMS y OMC (14). Además, la obesidad visceral y la resistencia a la insulina ejercen un efecto aditivo sobre el riesgo de desarrollar diabetes (25).

El valor del IMC también se asocia con peor pronóstico metabólico evolutivo en pacientes con aparente normalidad metabólica (21).

Factores genéticos

La magnitud y distribución del tejido adiposo, y particularmente la de la grasa visceral, así como el control del comportamiento alimentario se han relacionado con el fondo genético (26), si bien han de tenerse en cuenta las influencias epigenéticas que pueden modular la expresión génica.

Figura 2. Características diferenciales entre OMC, OMS y normalidad ponderal y metabólica.



Estilo de vida y alimentación

Los pacientes con OMS muestran con frecuencia hábitos de alimentación y actividad física más saludables (27,28). Es bien conocido que el ejercicio físico es capaz de reducir el exceso de grasa visceral y favorecer la mejoría de factores de riesgo cardiovascular (29). Un buen estado funcional cardiorrespiratorio, que reduce la grasa visceral y la inflamación, está reconocido como de más importancia que la adiposidad para determinar el riesgo del individuo, aspecto que puede encontrarse relacionado con los aspectos comentados previamente (30).

La alimentación puede ejercer notable influencia en la transición entre OMS y OMC (Figura 3). En este sentido cabe mencionar los efectos favorables de la dieta mediterránea sobre los factores de riesgo cardiovascular y la prevención primaria (31).

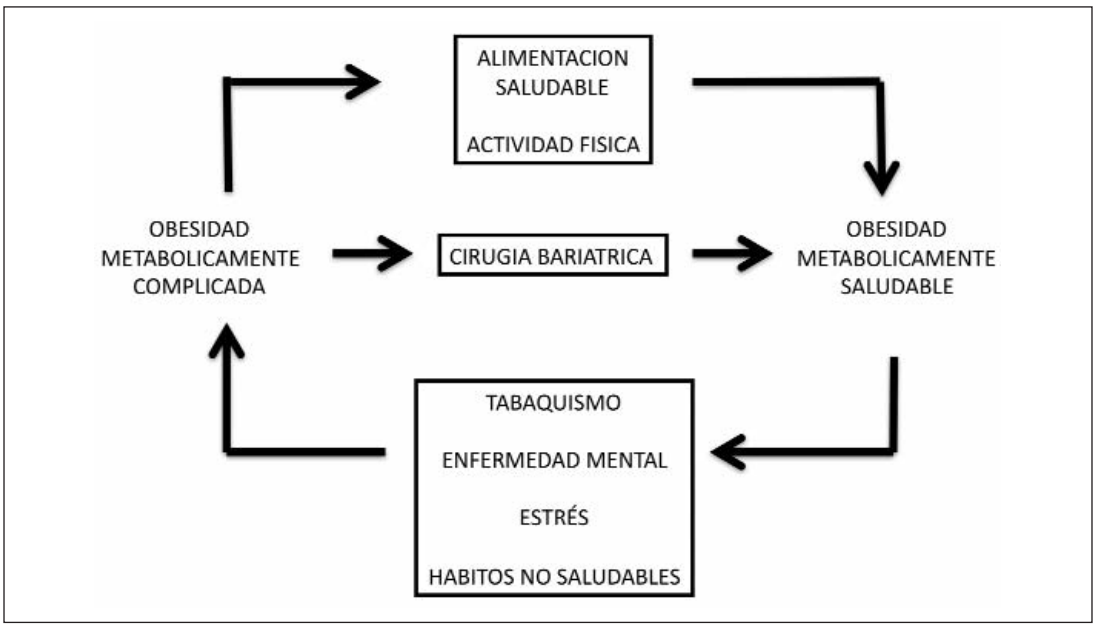
Edad

La edad avanzada se asocia con mayor prevalencia de obesidad y mayor magnitud de compartimento graso general y visceral (32). Algunas series muestran que la prevalencia de OMS se reduce con la edad (33). Por tanto, la edad puede jugar un papel, aunque probablemente son otros elementos, que concurren en la edad avanzada, los que probablemente ejercen una influencia más determinante.

Estado mental

Tanto algunas enfermedades mentales como el estrés pueden inducir estados de activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y del sistema nervioso simpático promotoras de la obesidad abdominal y visceral y por tanto favorecedoras de OMC.

Figura 3. Factores que potencialmente pueden inducir viraje de OMS hacia OMC y viceversa.



Tiempo de evolución de la obesidad

Algunas series prospectivas muestran que el patrón metabólico de la obesidad empeora con los años (21,22), lo que permite hipotetizar que la condición de OMS puede ser transitoria.

Otros factores

La existencia de otros elementos contribuyentes a empeorar la resistencia a la insulina, como el tabaquismo (27) o la apnea obstructiva del sueño, puede desequilibrar un status metabólico favorable.

Los cambios en la microbiota intestinal y otras circunstancias como la deprivación de sueño, factores prenatales, status socioeconómico deprimido o incluso los disruptores endocrinos pueden también desempeñar un papel en el status metabólico de la obesidad.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA OBESIDAD METABÓLICAMENTE SALUDABLE

La heterogeneidad de características de las poblaciones, criterios y condiciones bajo las que han sido estudiadas las distintas series publicadas dificulta la extracción de conclusiones sólidas.

Sin embargo, en general se observa que los pacientes con OMS muestran un perfil de factores de riesgo cardiovascular intermedio entre los individuos con normopeso y libres de alteración metabólica y aquellos con OMC (19,20,27).

Khan y cols. (34) estudiaron con un diseño transversal una serie de marcadores de enfermedad cardiovascular subclínica en mujeres de mediana edad comparando pacientes con sobrepeso/obesidad con patrón OMS con mujeres normoponderales y metabólicamente sanas y con pacientes con riesgo metabólico definido por más de tres criterios de síndrome metabólico y proteína C reactiva superior a 3 mg/dL. Los resultados confirman que la condición OMS cursa con ma-

yor grosor de la capa intima-media carotídea, alteraciones en la velocidad de la onda de pulso aórtica y prevalencia de calcificación aórtica y coronaria con respecto a las mujeres normoponderales, ocupando una situación intermedia entre este último colectivo y las mujeres obesas con riesgo metabólico. Estos datos sugieren que la condición OMS no es idéntica a la situación con normopeso y benignidad metabólica. Sin embargo, si se aumenta el carácter estricto de los criterios asimilando la condición de OMS a la de ausencia absoluta de los factores de riesgo comentados, desaparece la significación en la diferencia entre mujeres metabólicamente sanas normoponderales y OMS. Estos datos indican que la consideración estricta de salud metabólica reduce la divergencia entre obesidad y normopeso, y sugiere que los factores de riesgo metabólico son más importantes que la obesidad en sí misma a la hora de explicar la enfermedad cardiovascular subclínica.

En lo que respecta a las investigaciones llevadas a cabo para evaluar el riesgo de mortalidad en población con OMS, los resultados son discrepantes en probable relación no solo con la heterogeneidad de criterios de clasificación, sino también con la duración de los estudios (Tabla 1).

En general, los estudios con mayor duración tienen más probabilidad de detectar diferencias en la tasa de mortalidad global o cardiovascular.

Las observaciones iniciales (16,35) señalaron una tasa mayor de mortalidad por cualquier causa en pacientes con OMS basada en criterios ATP III e índice HOMA-R a 8,7 y 30 años de seguimiento respectivamente, si bien en esta última serie son los individuos con sobrepeso y no los obesos los que demuestran mayor mortalidad cardiovascular.

Tabla 1. Mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular en pacientes con OMS frente a individuos normoponderales con patrón metabólico normal.

Autor	Criterio OMS	Tº seguimiento Años n	Mortalidad cualquier causa	Mortalidad CV
Kuk y Ardern 2009	Criterios ATPIII HOMAR<2.5	8.7 n=6011	Aumentada	
Arnlov y cols 2010	Criterios ATPIII	30 n= 1758	Aumentada	Aumentada (Sobrepeso, no Obesidad)
Calori y cols 2011	HOMAR<2.5	15 n=2011	No aumentada	
Hamer y Stamatakis 2012	Criterios ATPIII PCR<3 ≤1 alteracion	7 n=22203	No aumentada	No aumentada
Durward y cols 2012	HOMAR<2.5 ≤2 Criterios ATPIII Combinado	14,7 n=4373	No aumentada	
Ortega y cols 2013	≤1 criterios ATPIII	14 n=43265	No aumentada	No aumentada
Hinnouho y cols 2013	Criterios ATPIII I.Matsuda I. HOMAR<1.70 y <1.52	17.7 n=638	Aumentada (ATPIII) No aumentada (HOMAR)	Aumentada (ATPIII) No aumentada (HOMAR)

Hamer y Stamatakis (36) sobre una serie de 22203 pacientes y un seguimiento de 7 años y Durward et al (37) a lo largo de 14.7 años de seguimiento no encuentran diferencias en mortalidad de cualquier causa o mortalidad cardiovascular entre pacientes con OMS y normoponderales metabólicamente sanos, a pesar de que en esta última serie el perfil metabólico de los individuos con OMS fue peor que el de los que presentaban peso normal.

Con criterios de OMS basados en índice HOMA-R inferior a 2.5 y sobre una prevalencia de OMS de 11% de la población estudiada de obesos, Calori y cols. (20) tampoco observaron diferente tasa de mortalidad de cualquier causa, cardiovascular o por cáncer, mostrando que la condición de resistencia insulínica es más poderosa que la de exceso de peso para determinar la supervivencia a 15 años.

Un estudio reciente (27) pone de manifiesto que en un seguimiento de 5.5-10 años el mantenimiento de la condición de OMS, que se asocia a una distribución preferencial periférica de la grasa corporal, permite conservar un riesgo metabólico bajo de desarrollo de diabetes, mientras que la evolución a lo largo del tiempo hacia un perfil metabólico anormal hace que se pierda esa característica protectora. Sin embargo, el mantenimiento de la condición OMS solo sucedió en un tercio de la población total de obesos metabólicamente normales.

Adicionalmente, pacientes OMS mostraron un riesgo de desarrollo de insuficiencia cardiaca, evaluado mediante ecocardiografía, menor que los normoponderales con síndrome metabólico tras un seguimiento de 6 años (38), enfatizando en la importancia del entorno metabólico, más que la obesidad *per se* como determinante de la evolución desfavorable de la función miocárdica.

Otros estudios (39) revelan que empleando distintos criterios para definir OMS, tanto estos pacientes como los que muestran OMC presentan un riesgo aumentado de mortalidad respecto a una población control, si bien este hallazgo no se confirma cuando se emplea como criterio un punto de corte en el índice HOMA-R de 1.7 en varones y 1.52 en mujeres. Estos resultados reafirman la ausencia de aumento de mortalidad en la OMS si se emplean criterios estrictos de resistencia a la insulina como límite entre salud y anomalía metabólica, aunque es probable que el mantenimiento de un patrón metabólico saludable es esencial para alcanzar este resultado.

TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD METABÓLICAMENTE SALUDABLE

Las recomendaciones establecidas para el tratamiento de la obesidad no diferencian entre subgrupos de acuerdo con el patrón metabólico inicial.

La experiencia en el tratamiento de pacientes con OMS es escasa, si bien publicaciones previas no muestran mejoría del perfil de riesgo cardiovascular a pesar de alcanzar reducciones ponderales significativas (40). En un estudio reciente se demuestra que en pacientes con OMS determinada por los índices HOMA-R y Matsuda, la intervención con medidas de estilo de vida durante 9 meses reduce el tejido adiposo visceral, pero no el contenido graso intramiocelular ni hepático ni mejora la sensibilidad a la insulina, en contraste con obesos insulinorresistentes que muestran respuestas favorables en estos parámetros a pesar de obtenerse una reducción ponderal significativa en ambos subgrupos (41). Sin embargo, otras observaciones revelan mejoría de la sensibilidad insulínica en OMS definidos por dos criterios ATP-III tratados con dieta y ejercicio durante 3-6 meses (42).

También se ha evaluado el comportamiento de pacientes con OMS en respuesta a la colocación de una banda gástrica ajustable. 6 meses después de la intervención no se observaron diferencias en la reducción ponderal, concentraciones de glucosa, insulina, triglicéridos o HDL-colesterol entre obesos insulinosensibles e insulinorresistentes, aunque es este último grupo el que muestra mayor aumento de sensibilidad a la insulina evaluada por el índice ISI. No obstante,

dada la mejoría observada en los parámetros metabólicos evaluados se considera que la banda gástrica es planteable en los pacientes con OMS (43).

Estos datos ponen de manifiesto la heterogeneidad de la respuesta al tratamiento y cuestionan la conveniencia de tratar a los pacientes con OMS, subrayando el interés de fenotipar a los individuos para decidir la actitud terapéutica a seguir. Por otra parte, no debe olvidarse que existe la evidencia según la cual la OMS puede transformarse en OMC (Figura 3), lo que puede evitarse con medidas preventivas y terapéuticas, y que la obesidad genera comorbilidad a través de diferentes mecanismos no solo dependientes del perfil metabólico o la insulinosensibilidad como son la sobrecarga articular o las alteraciones psíquicas, lo que hace poco asumible la abstención terapéutica.

CONCLUSIONES

La OMS presenta una prevalencia variable según las series, alcanzando por término medio a un tercio de la población de pacientes con obesidad dependiendo de los criterios diagnósticos que se consideren. La profundización en el fenotipado mediante la incorporación de criterios exigentes de insulinosensibilidad y de inflamación reduce la prevalencia de OMS y define subgrupos con menor riesgo cardiovascular y enfermedad subclínica. Sin embargo, establecer el concepto de salud metabólica en base a un número limitado de parámetros bioquímicos y clínicos es poco preciso, aunque ayude a estratificar la situación en relación con el potencial riesgo cardiovascular. La condición de OMS es potencialmente transitoria pudiendo transformarse en OMC con el paso del tiempo y con la participación de alimentación, estilo de vida no saludables y otros factores que modulan la magnitud del compartimento adiposo visceral y la resistencia insulínica. Por tanto, la OMS debe ser considerada como un status perteneciente a un continuum entre la salud y la anomalía metabólica, la cual se asocia con perfiles metabólicos compatibles con riesgo cardiovascular. Es la resistencia insulínica y los componentes que se asocian a síndrome metabólico lo que se asocia a mayor morbimortalidad cardiovascular, más que la obesidad en sí misma, y en este sentido, el mantenimiento de un perfil metabólico saludable se asocia con menor tasa de mortalidad. El hecho que la OMS pueda virar hacia OMC, hace necesario establecer medidas preventivas y terapéuticas basadas en programas de alimentación y estilo de vida saludables con objeto de evitar el aumento de grasa visceral y de mantener la insulinosensibilidad, favoreciendo así un perfil clínico y bioquímico saludable. Por otra parte, otras complicaciones de la obesidad que emanan más de la sobrecarga ponderal e incluso del impacto psicológico, aconsejan instaurar tratamiento.

El concepto de OMS contribuye a estratificar la obesidad desde un punto de vista funcional cuya trascendencia va más allá de los valores de IMC, por lo que los criterios de salud metabólica deben incorporarse a la práctica clínica diaria para facilitar la individualización del programa terapéutico del paciente con obesidad.

La realidad, según la cual la OMS cursa con pronóstico más favorable que la OMC, y la ficción, derivada de su heterogeneidad de expresión así como de su capacidad de virar hacia OMC con el paso del tiempo, coexisten en cierto modo en esta condición clínica. Solo la individualización, a través de un correcto fenotipado, del planteamiento diagnóstico y terapéutico puede ayudar a vislumbrar la actitud más adecuada a seguir en pacientes con OMS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fontaine KR, Redden DT, Wang C y cols. Years of life lost due to obesity. JAMA 2003; 289: 187-93.
2. Sjöstrom L. Review of the key results of the Swedish Obese Subjets (SOS) trial. A prospective controlled intervention study of bariatric surgery. J Intern Med 2013; 273:219-34.
3. American Medical Association House of Delegates. Recognition of obesity as a disease. http://www.npr.org/documents/2013/jun/ama-resolution-obesity.pdf.
4. Salvador J, Silva C, Pujante P y cols. Obesidad abdominal: Un estandarte del riesgo cardiometabólico. Endocrinología y Nutrición 2008; 55: 420-32.
5. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiol Rev 2013; 93:359-404.
6. Kuk J, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ y cols. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. Obesity 2006;14:336-41.
7. Gomez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC y cols. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. Int J Obes 2012; 36:286-94.
8. Gomez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC y cols. Body adiposity and type 2 diabetes: increased risk with a high body fat percentage even having a normal BMI. Obesity 2011; 19:1439-44.
9. Gomez-Ambrosi J, Pastor C, Salvador J y cols. Influence of waist circumference on the metabolic risk associated with impaired fasting glucose: effect of weight loss after gastric bypass. Obes Surg 2007; 17:585-91.
10. Thomas EL, Frost G, Taylor-Robinson SD y cols. Excess body fat in obese and normal-weight subjects. Nutr Res Rev 2012; 25:150-61.
11. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. Am J Clin Nutr 2004; 79:379-84.
12. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. Int J Obes 2009; 33:289-95.
13. Sims EAH. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? Metabolism 2001; 50:1499-1504.
14. Denis GV, Obin MS. 'Metabolically healthy obesity': origin and implications. Mol Aspects Med 2013; 34:59-70.
15. Primeau V, Coderre L, Karelis AD y cols. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. Int J Obes 2011; 35:971-81.
16. Kuk JL, Ardern CI. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? Diabetes Care 2009; 32:2297-99.
17. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS y cols. Body mass index, metabolic syndrome and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2906-12.
18. Yoo HK, Choi EY, Park EW y cols. Comparison of metabolic characteristics of metabolically healthy but obese (MHO) middle-aged men according to different criteria. Korean J Fam Med 2013; 34:19-26.
19. Manu P, Ionescu-Tirgoviste C, Tsang J y cols. Dysmetabolic signals in "metabolicallly healthy" obesity. Obes Res Clin Pract 2012; 6:e9-e20.
20. Calori G, Lattuada G, Piemonti L y cols. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese italian individuals. The Cremona study. Diabetes Care 2011; 34: 210-15.
21. Chang Y, Ryu S, Suh BS. Impact of BMI on the incidence of metabolic abnormalities in metabolically healthy men. Int J Obes 2012; 36: 1187-94.
22. Soriguer F, Gutierrez-Repiso C, Rubio-Martin E y cols. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:2318-25.
23. Samaropulos XF, Hairston KG, Anderson A y cols. A metabolically healthy obese phenotype in hispanic participants in the IRAS Family Study. Obesity 2013 Feb 18. doi: 10.1002/oby.20326. [Epub ahead of print].
24. Stefan N, Kantartzis K, Machann J y cols. Identification and characterization of metabolically

BIBLIOGRAFÍA

benign obesity in humans. Arch Intern Med 2008; 168:1609-16.

25. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR y cols. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. JAMA 2012; 308:1150-59.

26. Fox CS, Heard-Costa N, Cupples LA y cols. Genome-wide association to body mass index and waist circumference: the Framingham Heart Study 100 K project. BMC Med Genet 2007; 8 (Suppl 1):S18.

27. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R y cols. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype. A cohort study. Diabetes Care 2013; 36:2388-94.

28. Ortega FB, Lee DC, Katzmarzyk PT y cols. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. Eur Heart J 2013; 34:389-97.

29. Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM y cols. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women. A randomized controlled trial. JAMA 2003; 289:323-30.

30. Wong SL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ y cols. Cardiorespiratory fitness is associated with lower abdominal fat independent of body mass index. Med Sci Sports Exercise 2004; 36:286-91.

31. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J y cols. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. N Engl J Med 2013; 368: 1279-90.

32. Alam I, Ng TP, Larbi A. Does inflammation determine whether obesity is metabolically healthy or unhealthy? The aging perspective. Mediators Inflamm 2012:456456. doi: 10.1155/2012/456456. Epub 2012 Oct 4.

33. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K y cols. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering. Prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). Arch Intern Med 2008; 168:1617-24.

34. Khan UI, Dan DW, Thurston RC y cols. Burden of subclinical cardiovascular disease in "metabolically benign" and "at risk" overweight and obese women: the Study of Women's Health Across the Nations (SWAN). Atherosclerosis 2011; 217:179-86.

35. Arnlov J, Ingelsson E, Sundstrom J y cols. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle aged men. Circulation 2010; 121:230-36.

36. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesiy and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:2482-88.

37. Durward CM, Hartman TJ, Nickols-Richardson SM. All-cause mortality risk of metabolically healthy obese individuals in NHANES III. J Obes 2012:460321. doi: 10.1155/2012/460321. Epub 2012 Dec 5.

38. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P y cols. Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. J Am Coll Cardiol 2011; 58:1343-50.

39. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A y cols. Metabolically healthy obesity and risk of mortality. Does the definition of metabolic health matter? Diabetes Care 2013; 36: 2294-300.

40. Karelis AD, Messier V, Brochu M y cols. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. Diabetologia 2008; 51: 1752-54.

41. Kantartzis K, Machann J, Schick F y cols. Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malign obesity. Diabetologia 2011; 54:864-68.

42. Janizewski PM, Ross R. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. Diabetes Care 2010; 33:1957-59.

43. Sesti G, Folli F, Perego L y cols. Effects of weight loss in metabolically healthy obese subjects after laparoscopic adjustable gastric banding and hypocaloric diet. PloS One 2011 Mar 8;6(3):e17737. doi: 10.1371/journal.pone.0017737.

Papel de los nutracéuticos en la prevención de la enfermedad cardiovascular

Vilahur, G.
Badimon, L.

Papel de los nutracéuticos en la prevención de la enfermedad cardiovascular

Vilahur, G.[1]; Badimon, L.[1,2]

1 Centro de Investigación Cardiovascular, CSIC-ICCC, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and IIB-Santpau.
2 Cátedra de Investigación Cardiovascular, (UAB-HSCSP-Fundación Jesús Serra), Barcelona.

RESUMEN

La dieta se cree que juega un papel complejo en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, la principal causa de muerte en el mundo occidental. Estudios epidemiológicos refuerzan los efectos protectores derivados del consumo de una dieta saludable "tipo Mediterráneo" frente al desarrollo y progresión de la enfermedad aterosclerótica (causa subyacente a la gran mayoría de enfermedades cardiovasculares). La dieta Mediterránea se caracteriza por ser baja en grasa saturada y rica en frutas y verduras así como contemplar el consumo regular y moderado de bebidas fermentadas. De hecho, muchos nutrientes y fitoquímicos (fibra, vitaminas, minerales y antioxidantes entre otros) presentes en estos alimentos han demostrado ser, de forma independiente o conjunta, responsables de la aparente reducción del riesgo cardiovascular. Por ello, en pacientes con enfermedad cardiovascular manifiesta, los esfuerzos se han centrado en combinar aproximaciones farmacológicas con intervenciones nutricionales. Los avances en el conocimiento, tanto de los procesos de la enfermedad cardiovascular como de los componentes dietéticos saludables han proporcionado nuevas vías para el desarrollo de estrategias farmacéuticas y/o dietéticas capaces de detener el desarrollo de la enfermedad vascular. En este contexto, el interés por el estudio y el desarrollo de alimentos funcionales y nutracéuticos dirigidos a promover la salud cardiovascular ha experimentado un gran incremento en los últimos años. Por otra parte evidencias clínicas han demostrado efectos cardio-saludables asociados con el consumo de aceite de oliva, ácidos grasos poli-insaturados ω-3, polifenoles, ajo, tomates y la ingesta de vitaminas/antioxidantes. Cabe remarcar, sin embargo, que en el caso de las vitaminas que múltiples ensayos clínicos no han podido confirmar estos efectos protectores y hasta han demostrado un potencial efecto perjudicial. Sin duda, se necesita una mejor comprensión acerca la contribución de los alimentos funcionales y sus principales componentes nutracéuticos en la inhibición de la progresión de la aterosclerosis y sus manifestaciones clínicas, la trombosis.

En este contexto, este capítulo de libro describe la evidencia clínica y experimental que refuerza el consumo de alimentos funcionales y/o nutracéuticos como estrategia para modular los facto-

Correspondencia: Gemma Vilahur. gvilahur@csic-iccc.org

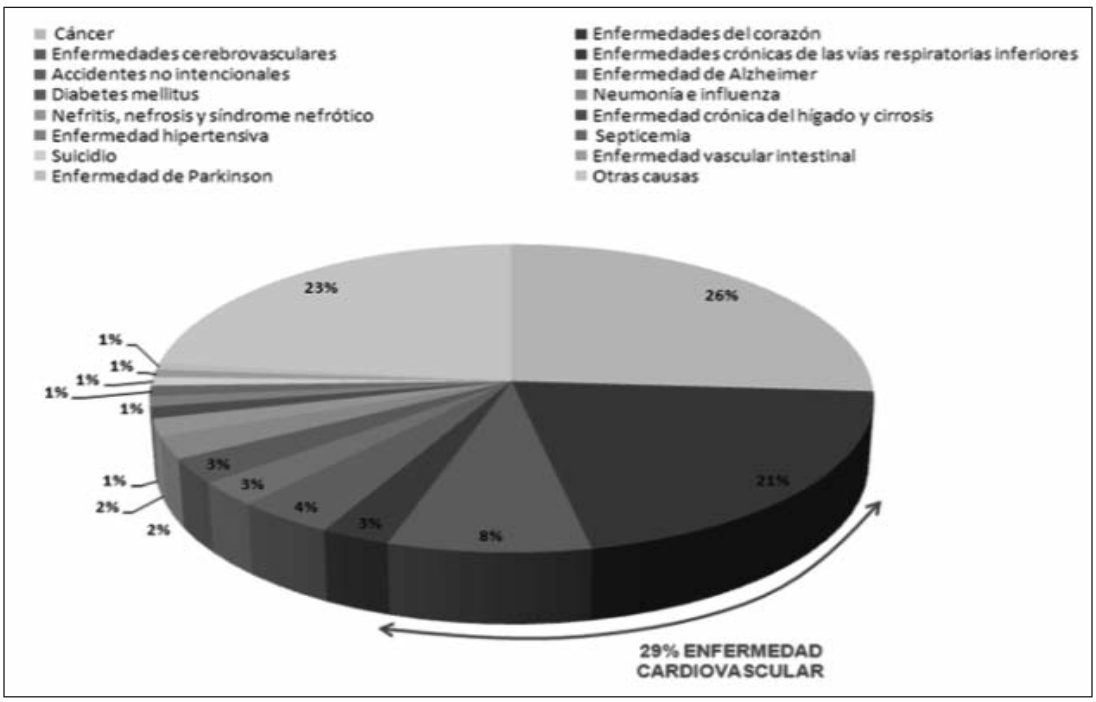
res de riesgo cardiovascular, prevenir el desarrollo de la aterosclerosis y disminuir el riesgo de formación de trombos en el marco de la enfermedad cardiovascular.

LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Según la Organización Mundial de la Salud (EURO/03/06) la enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en Europa, siendo la enfermedad cardíaca y los accidentes cerebrovasculares las principales causas de muerte en los 56 Estados miembros (**Figura 1**)(1). La aterosclerosis y sus complicaciones trombóticas (es decir, la aterotrombosis) es la principal causa subyacente de las enfermedades cardiovasculares. A pesar de la mejora de los conocimientos sobre la etiopatogenia y tratamiento de la aterotrombosis, se estima que el impacto socio- económico de esta enfermedad aumentará en lugar de disminuir en un futuro próximo. Se prevé que la enfermedad de la arteria coronaria será la principal causa de mortalidad en todo el mundo en 2020.

Las contribuciones pioneras del *Framingham Heart Study,* en 1948, pusieron de manifiesto la relación entre los factores de riesgo cardiovasculares (especialmente hipercolesterolemia) y la ECV(2). Sin embargo, no fue hasta la década de 1960, con el estudio de los Sietes Países (*Seven Countries* study), donde se estableció el primer vínculo entre los patrones dietéticos y las ECV(3). En este estudio, *Ancel Keys* y colaboradores evidenciaron que el consumo de grasas saturadas presentes en la dieta normal se asociaba significativamente con los niveles séricos de colesterol y el riesgo de enfermedad coronaria. Sus resultados también acuñaron el concepto de las propiedades cardioprotectoras de los hábitos alimentarios de las regiones del Mediterráneo (baja en grasas saturadas y rica en ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados y abundante en frutas y verduras, así como un consumo moderado de bebidas fermentadas) en comparación con otras regiones del mundo occidental (dieta rica en grasas saturadas y azúcares simples y pobre en ácidos mono-y poli-insatura-

Figura 1. Principales causas de mortalidad.



dos, fibra y antioxidantes)(4). Esta observación inicial fue apoyada por muchos otros estudios epidemiológicos y varios ensayos de intervención. Entre ellas, merecen especial atención el reciente estudio *PREDIMED* (Prevención con Dieta Mediterránea) (5) así como el *Lyon Diet Heart Study*(6). Ambos estudios han demostrado con firmeza los efectos protectores asociados a la adhesión de un tipo de la dieta mediterránea en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares, respectivamente. Estos estudios también han despertado un enorme interés en la identificación de los componentes implicados en la protección contra las ECV, así como descifrar los mecanismos involucrados en su aparición y desarrollo. Hasta la fecha, estudios experimentales, epidemiológicos y clínicos han apoyado que los componentes de la dieta Mediterránea proporcionan beneficios para la salud cardiovascular que derivan, al menos en parte, de la modulación de los factores clave en la patogénesis de la aterosclerosis, en donde se incluyen una mejora en el perfil lipídico, la mejora de la función vascular, disminución de estrés oxidativo y propiedades antiinflamatorias(4, 7). Además, a pesar de que existe una imagen mucho menos clara en cuanto a su potencial antitrombótico, varios componentes de la dieta Mediterránea han demostrado ejercer actividad antiplaquetaria que conduce a mejorar el perfil pro-aterotrombótico. Así pues, existen múltiples evidencias que apoyan los efectos beneficiosos en poblaciones que consumen la dieta de tipo Mediterráneo, reforzando el "poder" de las dietas bajas en grasas saturadas y ricas en frutas y verduras, así como un consumo moderado de bebidas fermentadas contra el desarrollo y progresión de la aterosclerosis y por ende de la ECV. De hecho, muchos nutrientes y extractos vegetales/fitoquímicos presentes en frutas, verduras y vino, incluyendo fibra, vitaminas, minerales y antioxidantes, han demostrado ser de forma independiente o conjuntamente, responsables en la aparente reducción del riesgo cardiovascular. Por todo ello, en pacientes con ECV manifiesta, los esfuerzos se han centrado en la combinación de tratamientos farmacológicos con intervenciones nutricionales. En este sentido, los avances en el conocimiento, tanto de los procesos de la enfermedad como de los componentes nutricionales cardio-saludables, han proporcionado nuevas vías para desarrollar estrategias farmacéuticas y/o dietéticas destinadas a detener el desarrollo/complicaciones derivadas de la ECV. En este contexto, dentro de los últimos se han desarrollado estrategias nutricionales pioneras, como los nutracéuticos y/o alimentos funcionales, que han demostrado su valor para modular los principales factores de riesgo de aterosclerosis así como favorecer la salud cardiovascular. Entre ellos cabe destacar aceite de oliva, ω-3 PUFAs, los antioxidantes y la ingesta de polifenoles.

En el siguiente capítulo del libro se hará una breve reseña del proceso aterotrombótico para centrarnos posteriormente en discutir las evidencias experimentales y clínicas que respaldan el consumo alimentos funcionales y/o productos nutracéuticos en la prevención de la aterosclerosis y posteriores complicaciones clínicas en el sistema cardiovascular.

ENFERMEDAD ATEROTROMBÓTICA

La siguiente sección revisa brevemente la patogénesis del proceso aterotrombótico, mayor causa subyacente de las ECV, a fin de contextualizar los efectos protectores derivados del consumo de alimentos funcionales/nutracéuticos tanto en la prevención del desarrollo de la enfermedad aterosclerótica así como en sus manifestaciones clínicas (formación de trombos).

Aterosclerosis

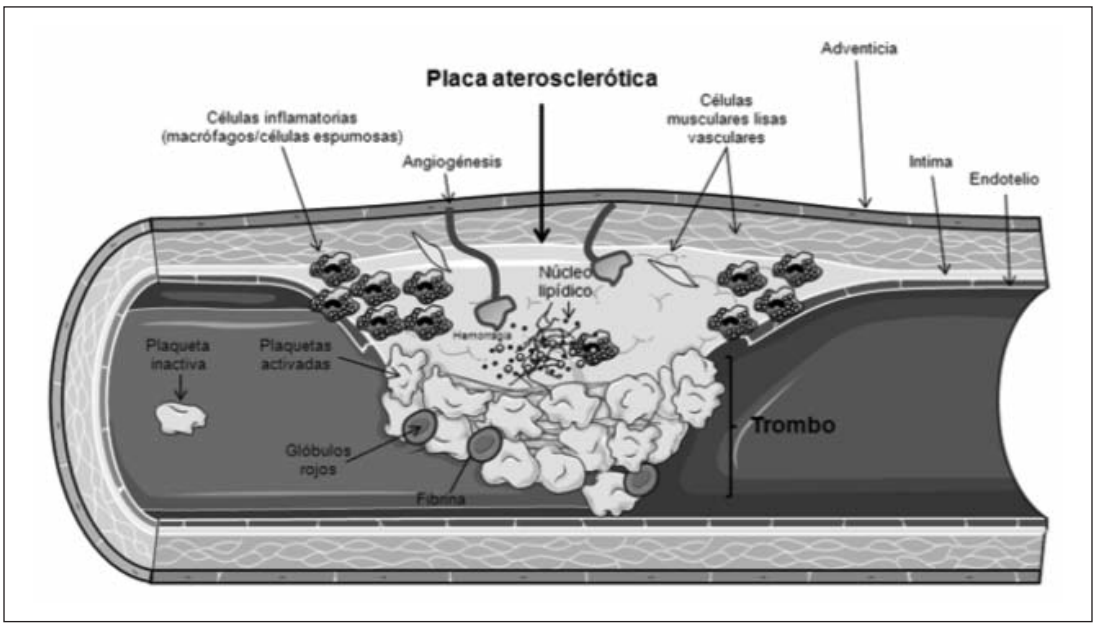
La aterosclerosis, que abarca la enfermedad coronaria, cerebrovascular y periférica, es responsable de la mayoría de los casos de enfermedad cardiovascular (ECV) en los países en desarrollo y desarrollados. La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria que involucra la pared arterial y se caracteriza por la acumulación progresiva de lípidos y células inflamatorias dentro de la íntima de las grandes arterias(8). El endotelio es una monocapa celular que recubre todo el árbol arterial y sinte-

tiza importantes moléculas que contribuyen a la homeostasis y la hemostasis vascular (e,g, óxido nítrico) mediante la regulación de la vasodilatación arterial, la inflamación y proliferación celular y la modulación de la trombosis-fibrinolisis. Los factores de riesgo clásicos (hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, sedentarismo, obesidad, etc.) y algunos de los llamados nuevos factores de riesgo (hiperhomocisteinemia, depresión, infecciones, etc.) tienen el común denominador de provocar una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno, que generan un estado de "estrés oxidativo". Este estado oxidativo conduce a una reducción de la capacidad del endotelio de mantener la homeostasis del medio, denominada disfunción o activación endotelial. El endotelio disfuncional tiene una doble consecuencia. En el plano sistémico, la disfunción endotelial facilita la activación, adhesión y agregación de las plaquetas a las zonas disfuncionales. Las plaquetas activadas mediante la liberación de su contenido, actúan como mediadores de la inflamación, que a su vez induce la expresión endotelial de diversos receptores para las células blancas, perpetuando así el proceso patológico. A nivel vascular la disfunción endotelial facilita la internalización de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) en la íntima lo que conduce a un incremento en la permeabilidad de la capa endotelial y un aumento en la expresión de citocinas/quimiocinas inflamatorias y moléculas de adhesión endotelial. Estos eventos favorecen la acumulación de partículas de LDL en la matriz extracelular, se agregan/fusionan, son retenidas por los proteoglicanos y se convierten en diana para posteriores modificaciones oxidativas y enzimáticas. Otro punto clave en el desarrollo de la aterosclerosis es la migración de monocitos circulantes a través del endotelio. Las LDL, sobre todo las modificadas, aumentan la secreción de factores quimiotácticos y la expresión de moléculas de adhesión (integrinas y selectinas) en la superficie de células endoteliales, favoreciendo el reclutamiento, la adhesión y la transmigración de leucocitos (monocitos). Una vez dentro de la íntima arterial, los monocitos se diferencian en macrófagos, e internalizan lípidos a través de los receptores "scavenger", lo que conlleva a formación de células espumosas. A medida que avanza la enfermedad y la cantidad de lípidos presentes en la pared vascular supera la capacidad de "eliminación" por parte de los macrófagos, estas células blancas cargadas de lípidos mueren por apoptosis, liberando así al espacio vascular su gran contenido de colesterol y más importante aún, sustancias procoagulantes e inflamatorias tales como el factor tisular y las metaloproteasas (enzimas capaces de digerir la matriz vascular). Otro componente del desarrollo de las lesiones ateroscleróticas son las células musculares lisas vasculares (CMLV). De hecho, mientras que en las fases iniciales de la lesión las CMLV representan el 90% del componente celular de la misma, en lesiones avanzadas esta proporción disminuye hasta el 50%, induciendo un incremento en la susceptibilidad de rotura de la placa. La progresión y la complicación de las placas de aterosclerosis también se caracterizan por la formación de nuevos vasos (angiogénesis) inmaduros y hemorrágicos, lo que hace las "placas vulnerables" a rotura(7). Muestras de aterectomías humanas y estudios de necropsia han puesto de manifiesto que las principales características intrínsecas que caracterizan las placas como "vulnerables" son: un gran núcleo lipídico, gran contenido inflamatorio, una reducida concentración de colágeno y de CMLV y presencia de angiogénesis (**Figura 2**)(9). La rotura de la placa y la posterior exposición de sustratos trombogénicos inician la adhesión y agregación de plaquetas en la superficie vascular expuesta así como la activación de la cascada de coagulación con la consiguiente formación de un trombo (enfermedad aterotrombótica; (**Figura 2**). Todo ello conduce a la manifestación clínica de la ECV con la aparición de un infarto agudo de miocardio y/o muerte súbita.

Trombosis

El proceso de adhesión plaquetar comprende el transporte por difusión de las plaquetas hacia la superficie vascular reactiva y la interacción de los receptores de la membrana plaquetar con sus respectivos ligandos en las estructuras de la pared lesionada**.** Los componentes de la matriz extracelular que interaccionan con las plaquetas incluyen diferentes tipos de colágenos, el Factor de Von Willebrand (FVW), el fibrinógeno, la fibronectina, y otras proteínas de adhesión como la laminina, vi-

Figura 2. Esquema de placa aterosclerótica con superposición de trombo plaquetar (aterotrombosis).



Esta figura detalla los componentes celulares y vasculares que contribuyen al desarrollo de la placa aterosclerótica vulnerable, así como la formación del trombo plaquetar tras la rotura de la misma.

tronectina, y la tromboespondina(10). El FVW plasmático juega un papel fundamental en la formación del trombo a velocidades de flujo elevadas, típicas de vasos pequeños o vasos de mayor tamaño parcialmente ocluidos. Esto se debe, principalmente, a que las condiciones de alta velocidad de flujo inducen un cambio conformacional del FVW (de circular a lineal), que permite exponer los dominios A3 de sus multímeros al colágeno vascular. Esta unión con el colágeno induce, por un lado, un cambio conformacional del FVW en su dominio A1, permitiendo así la interacción con el receptor GPIbα del complejo GPIb/IX/V plaquetar y por otro, permite la interacción del dominio Arg-Gly-Asp (RGD) del FVW con el receptor plaquetar del tipo GPIIb/IIIa (integrina αIIbβ3). Vemos pues, que es un requisito indispensable que el FVW soluble circulante se inmovilice en el vaso arterial para poder interactuar con las plaquetas(10). Sin embargo, estos dos receptores plaquetares (GPIb/IX/V y la GPIIb/IIIa) de unión al FVW son promiscuos y por ello se unen a varios ligandos, que a su vez median la adhesión a otras plaquetas o células. Además, el complejo GPIb/IX/V, puede interaccionar con la P-selectina y con la integrina leucocitaria Mac-1 perpetuando el componente inflamatorio de la enfermedad aterosclerótica. A baja velocidad de cizalladura, la función de adhesión plaquetar la realiza, principalmente, el receptor del colágeno que se enlaza directamente al receptor plaquetar GPIa-IIa (integrina α2β1). Aunque en menor grado, también contribuyen la fibronectina, la laminina, la vitronectina y la tromboespondina, al enlazarse a la GP Ic-IIa, GP Ic'-IIa, a los receptores para la vitronectina y a la GPIV, respectivamente. En definitiva, el colágeno y el FVW pueden considerarse como los agonistas primarios en el proceso de activación-adhesión plaquetar, que se ve posteriormente favorecido y potenciado por otros agonistas como la adenosina di-fosfato (ADP) liberada por los eritrocitos hemolizados en el área de la lesión vascular, la trombina y epinefrina circulantes. La mayoría de los agonistas que inducen la activación plaquetar actúan a través de la hidrólisis de fosfatidilinositoles de la membrana plaquetaria y resultan en la reorganización y liberación del Ca^{2+} intraplaquetar responsable de gran parte de los procesos de activación plaquetar. La activación plaquetar conlleva la liberación del contenido de los gránulos plaquetares. Concretamente, el ADP,

serotonina y calcio liberado de los gránulos densos, juega un papel clave en la función plaquetar y reclutamiento de nuevas plaquetas(11). Tras la activación plaquetar, también se produce la conversión del ácido araquidónico, ubicado en la membrana citoplasmática plaquetar, a tromboxano-A_2 (TXA_2) en una reacción que es catalizada por las enzima ciclooxigenasa-1. El TXA_2 es liberado en la circulación donde se une a los receptores del TXA (receptores llamados TP) en la superficie de plaquetas adyacentes y/o células inflamatorias circulantes, amplificando y perpetuando así el proceso aterotrombótico. Otro de los eventos clave durante la activación plaquetar es la translocación a la superficie de diversas proteínas de adhesión presentes en los gránulos alfa plaquetares (P-selectina, GPIIb/IIIa, FVW, tromboespondina, fibrinógeno, fibronectina y vitronectina), responsables de la amplificación y perpetuación del proceso de adhesión plaquetar así como de la interacción plaquetar con células blancas. Finalmente, la activación plaquetar conlleva un cambio drástico de la morfología (membrana) de las plaquetas, de un disco liso a una esfera espinosa (**Figura 2**), hecho que favorece la exposición, en la membrana externa, de componentes fosfolipoproteicos ricos en fosfatidilserina exponiendo así una superficie plaquetar procoagulante. Ésta facilita la unión y activación de los factores de la coagulación así como la formación de trombina (potente agonista plaquetar)(12) que amplifica el efecto activador inicial del colágeno y la activación, liberación y reclutamiento de las plaquetas. Independientemente del estímulo que produce la activación plaquetar, ésta está regulada, en su vía final, a través de la activación del receptor plaquetar GPIIb/IIIa. El receptor de la GPIIb/IIIa es la proteína más abundante en la superficie plaquetaria y está compuesto por 2 unidades proteicas (IIb y IIIa). La activación de este receptor supone un cambio conformacional en las dos subunidades, de modo que exponen el dominio de unión para diversos ligandos. El fibrinógeno (de origen plasmático o plaquetar) es la proteína que se une mayoritariamente al dominio de unión del receptor GPIIb/IIIa y su estructura dimérica permite su interacción con 2 plaquetas simultáneamente, favoreciendo así la agregación plaquetar. Existen otros ligandos de la GPIIb/IIIa que también participan, aunque en menor grado, en la interacción plaqueta-plaqueta, como son el FVW, la fibronectina, la vitronectina y el CD40 ligando. En la fase final de la formación del trombo, el fibrinógeno se convierte a fibrina por la trombina y esto conduce a la estabilización del agregado de plaquetas (**Figura 2)**(13). El proceso de activación y agregación plaquetar se va retroalimentando, formando una masa que se expande y que continúa reclutando más plaquetas a medida que éstas alcanzan el microambiente protrombótico (**Figura 2**). También se produce el reclutamiento de otras células hemáticas; con frecuencia se encuentran eritrocitos, neutrófilos y algunas veces, monocitos, que llegan intactos a la zona de la lesión, pero responden a la presencia de los componentes de secreción de la plaqueta, incrementando la producción de sustancias protrombóticas. Toda esta masa trombótica puede llegar a producir, finalmente, la oclusión parcial o total del vaso sanguíneo.

ALIMENTOS FUNCIONALES Y NUTRACÉUTICOS: EFECTO SALUDABLE SOBRE LA ATEROSCLEROSIS Y LA TROMBOSIS

Evidencias epidemiológicas han apoyado efectos beneficiosos en poblaciones que consumen la dieta de tipo Mediterráneo, reforzando el “poder” de las dietas bajas en grasas saturadas y rica en frutas y verduras, así como un consumo moderado de bebidas fermentadas contra el desarrollo y progresión de la ECV. De hecho, muchos nutrientes y componentes fitoquímicos presentes en frutas, verduras y bebidas fermentadas, incluyendo fibra, vitaminas, minerales, antioxidantes, podrían ser de forma independiente o conjuntamente responsables de la aparente reducción en el riesgo de ECV. De hecho, la enfermedad aterosclerótica se asocia a factores de riesgo (la inflamación, la disfunción endotelial y el estrés oxidativo) que son susceptibles a ser prevenidos y/o tratados mediante intervenciones dietéticas. En este contexto, los avances en el conocimiento de los procesos de la enfermedad y los componentes dietéticos sanos han proporcionado nuevas vías para desarrollar estrategias farmacéuticas y / o dietéticas para detener el desarrollo de la ECV. La expansión y la creciente popularidad de los alimentos funcionales y / o nutracéuticos, dirigidos

a prevenir el desarrollo de aterosclerosis y promover la salud del corazón, pueden ser vistos como un ejemplo. Es más, varios estudios también han demostrado el potential antitrombótico asociado al consumo de distintos alimentos funcionales/nutracéuticos lo que conduce, todo ello, a un menor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.

Un alimento funcional, según la IFIC (Consejo Internacional de Información sobre Alimentos) es aquél que, aparte de su papel nutritivo básico desde el punto de vista material y energético, es capaz de proporcionar un beneficio para la salud. Así sucede con muchos pescados, cuyo contenido en ácidos grasos poliinsaturados ω-3 reduce el riesgo de ECV, o con las frutas y verduras, cuyos polifenoles neutralizan los radicales libres oxidantes. Un compuesto nutracéutico, palabra derivada de nutrición y farmacéutico, hace referencia a todos aquellos alimentos y/o sustancias bioactivas derivadas de los alimentos o bebidas que han sido asociados con la prevención o disminución de enfermedades. Por tanto, se diferencian de los medicamentos en que éstos últimos no tienen un origen biológico natural. En la **Tabla 1** se destacan aquellos alimentos funcionales ricos en determinados nutracéuticos y en las secciones siguientes se discuten con detalle los efectos beneficiosos derivados de algunos de ellos así como sus mecanismos de acción.

Tabla 1. Lista de los alimentos funcionales y sus principales compuestos nutracéuticos.

Alimento funcional	Compuesto nutracéutico
Aceites de pescado	Acidos grasos poliinsaturados (EPA y DHA)
Aceite de oliva y frutos secos	Acidos grasos monoinsaturados
Vino	Polifenoles (Resveratrol)
Frutas, hortalizas y verduras	Vitaminas y beta-caroteno
Ajo y Cebolla	Compuestos alil sulfuro Adenosina Inulina Fructooligosacaridos
Tomates	Licopeno
Salvado avena	Beta-glucano
Te, chocolate y bayas	Catequinas
Frutos rojos	Acido elagico
Lino y centeno	Lignanos
Yogurt y productos lácteos	Lactobacili Bifidobacteria
Soja y otras legumbres	Isoflavonas
Pimientos	Capsaicinas

Acidos grasos polinsaturados ω-3

Los ácidos grasos se pueden dividir en cuatro categorías generales: monoinsaturados (ω-9), poliinsaturados (ω-3 y ω-6), saturados y ácidos grasos trans. Los ácidos grasos saturados y los trans están relacionados con un elevado riesgo cardiovascular, mientras que los monoinsaturados y poliinsaturados (especialmente los ω-3) se asocian con un menor riesgo de enfermedad cardíaca. En este sentido, múltiples estudios han establecido desde hace tiempo que la composición de ácidos grasos de la dieta (pero no la cantidad total de grasa) permite predecir los niveles de colesterol sérico. De hecho, las recomendaciones actuales sobre la grasa de la dieta hacen hincapié en la calidad de la grasa más que en la cantidad(14).

Desde que se constató una muy baja incidencia de enfermedad coronaria en los esquimales de Groenlandia (la cual, a su vez, se relacionó con el alto consumo de productos marinos ricos en ácidos grasos poliinsaturados), numerosos estudios a gran escala han descrito, en gran medida, los efectos cardioprotectores derivados del consumo de pescados ricos en ácidos grasos ω-3 tipo ácido eicosapentaenoico (EPA, C20: 5 n-3) y/o ácido docosahexaenoico (DHA; C22: 6 n-3)(4, 15).

En efecto, los ácidos grasos ω-3 han demostrado ser una mejor esperanza tanto en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares con beneficios estimados que exceden el riesgo potencial asociado con el consumo de metilmercurio, dioxinas, bifenilos policlorados y otros contaminantes ambientales que frecuentemente intoxican los alimentos de origen marino. De hecho cada incremento de 20g día de consumo de pescado se asocia con un riesgo 7% menor de mortalidad por enfermedad coronaria(16). Es más, un reciente meta-análisis de los efectos de los ácidos grasos ω-3 de origen marino sobre los episodios cardiovasculares ha puesto de manifiesto que la administración de ω-3 durante al menos 6 meses, ya sea como alimento funcional o en formato nutracéutico, reduce los eventos cardiovasculares en un 10%, muerte cardiaca en un 9% y los eventos coronarios en un 18%. De igual modo, se ha demostrado, también, una tendencia a una menor (5%) mortalidad global (p=0,13), especialmente en personas con alto riesgo cardiovascular. Estos resultados, junto con la evidencia existente en los numerosos efectos fisiológicos de ω-3 sobre la salud humana (coagulación, ritmo cardíaco, ritmo cardíaco, los lípidos en sangre, etc), refuerzan las recomendaciones de la Sociedad Americana del Corazón ("American Heart Association") para la ingesta de ω-3 en la prevención de la ECV, especialmente en personas con alto riesgo cardiovascular y prevención secundaria.

Los mecanismos implicados en las funciones cardio/vasculo- protectoras derivadas del consumo de ácidos grasos ω-3 aún se desconocen con exactitud. Sin embargo, hasta la fecha, diversos estudios han propuesto que los ácidos grasos poliinsaturados favorecen los factores de riesgo cardiovascular y disminuyen el riesgo aterothrombótico. Asimismo, mútiples estudios han puesto de manifiesto que los ácidos grasos ω-3 mejoran el perfil lipídico, principalmente reduciendo los niveles de triglicéridos plasmáticos(4, 17) (mediante la disminución de la producción hepática de triglicéridos y un incremento en la eliminación de triglicéridos en plasma) y ejerciendo efectos antiinflamatorios (disminuyen la activación del factor de transcripción NF-kappa B, reducen la síntesis y liberación de marcadores pro-inflamatorias y delimitan la infiltración de monocitos en la pared vascular), lo que favorece la estabilización de la placa aterosclerótica. Finalmente, también se ha descrito la capacidad de los ácidos grasos poliinsaturados ω-3 de disminuir la susceptibilidad de las plaquetas a activarse y agregarse y reducir, así, el riesgo de sufrir episodios trombóticos. Estos efectos antiplaquetares se han atribuido, principalmente, a la incorporación de ácidos grasos ω-3 en la membrana fosfolipídica de la plaqueta, lo que conlleva la alteración del metabolismo del ácido araquidónico y la posterior reducción en la liberación de TXA_2(18). Alternativamente, los ácidos grasos ω-3 también han demostrado mejorar la función endotelial y la liberación de óxido nítrico modulando, en última estancia, la función/activación plaquetar(19). Cabe señalar que el ácido α-linolénico (ALA), otro ácido graso poliinsaturado ω-3 presente en los aceites vegetales, también ha demostrado ejercer efectos antiplaquetares. Sin embargo, dado que tras su ingestión oral el ALA se convierte parcialmente en EPA y DHA (10%), se desconoce aún si los efectos beneficiosos derivan de EPA y DHA o si ALA ejerce directamente efectos biológicos.

Ácidos grasos monoinsaturados ω-9: Aceite de oliva y frutos secos

El aceite de oliva (ácido graso monoinsaturato ω-9) es la principal fuente de grasa y energía en la Dieta Mediterránea. Estudios ecológicos han sugerido una asociación inversa entre la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados (principalmente derivados del aceite de oliva) y la mortalidad total, así como la mortalidad por enfermedad cardiaca coronaria(20). De hecho, la publicación reciente de un estudio aleatorizado de los efectos de la dieta Mediterránea sobre la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (PREDIMED)(5) ha puesto de manifiesto que una dieta Mediterránea suplementada con aceite extra virgen de oliva o frutos secos (también ricos en ácidos grasos monoinsaturados) reduce la incidencia de eventos cardiovasculares graves en personas con alto riesgo cardiovascular.

El papel protector del aceite de oliva frente a las ECV queda reflejado en varios efectos beneficiosos, incluyendo una mejora en el metabolismo de la glucosa y el perfil lipídico, la mejora de la función endotelial, una reducción en la susceptibilidad de oxidación de las LDL y la disminución en la inflamación sistémica(20). En nuestro grupo hemos descrito recientemente, en sujetos asintomáticos de alto riesgo cardiovascular, que la ingesta de la dieta Mediterránea tradicional suplementada con aceite de oliva virgen modula la expresión de genes clave implicados en la inflamación vascular, formación de células espumosas y trombosis hacia un perfil anti-aterotrombótico(21). Además, varios estudios de intervención en humanos han apoyado que la ingesta de la dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados también previene frente a la aparición de arritmias, reduce la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la actividad plaquetaria, coagulación, y fibrinolysis(22). En cuanto a estas funciones antitrombóticas, el aceite de oliva ha demostrado inhibir la agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno y ácido araquidónico, con la consiguiente disminución en la liberación de TXA_2(20). Las propiedades protectoras de aceite de oliva se han atribuido mayoritariamente a su alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados ω -9 (70-85%), principalmente en forma de ácido oleico. Sin embargo, los beneficios biológicos de consumo de aceite de oliva también están vinculados a la presencia de altas cantidades de hidroxitirosol y de su precursor, oleuropeína, en aceite de oliva sin refinar (virgen extra). La principal actividad de estos compuestos fenólicos derivan de sus propiedades antioxidantes, un factor clave en la patogénesis del proceso aterosclerótico, así como de su capacidad por inhibir la actividad plaquetaria.

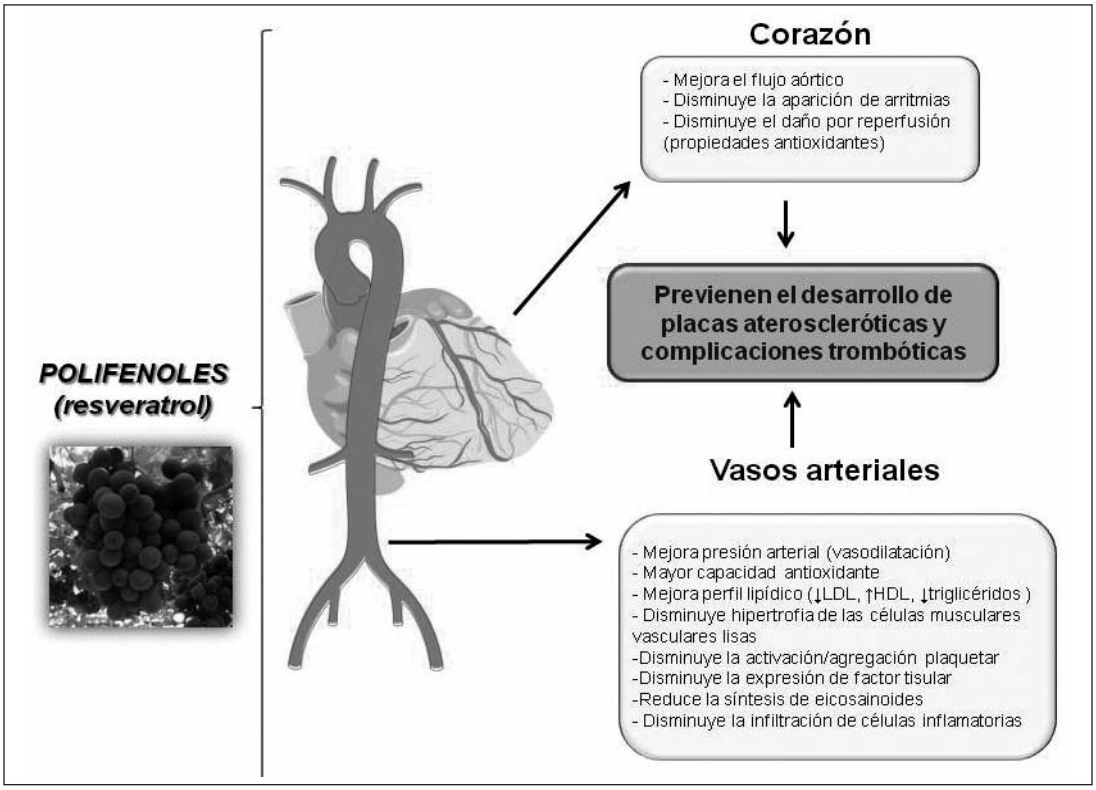
Polifenoles - Resveratrol

Un gran número de estudios han demostrado de manera consistente que el consumo moderado de alcohol (2-3 vasos vino/día) se asocia con un menor riesgo de ECV(23). Algunos de los efectos protectores parecen estar relacionados con el etanol *per se*. Sin embargo, varios estudios han indicado, cuando se comparan diferentes tipos de bebidas, que el vino tinto parece ejercer mayores efectos protectores que otras bebidas alcohólicas, lo que refuerza un posible papel protector derivado de los compuestos fenólicos presentes en el vino. Los efectos beneficiosos derivados de los polifenoles parecen estar asociados a una plétora de vías bioquímicas y mecanismos de señalización que actúan de forma independiente o sinérgicamente. Ensayos clínicos en humanos, si bien pocos y reducidos, también han apoyado un beneficio del consumo de polifenoles en los factores de riesgo cardiovascular. Por ejemplo, los pacientes que sufren de enfermedad de la arteria coronaria, han mostrado una mejora en la función endotelial y en la microcirculación coronaria. Del mismo modo, los polifenoles han demostrado ser capaces de modular el metabolismo de los lípidos, mejorar el estado antioxidante, reducir el grado de inflamación, recuperar la función endotelial, aumentar la liberación de óxido nítrico, y proteger contra la agregación plaquetaria(20). De hecho, diversos estudios apuntan a que es el resveratrol (el principal polifenol del vino que se encuentra en los hollejos de la uva y semillas) quien ejerce estos potentes efectos cardio/vasculo –protectores que previenen el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica así como reducen el riesgo de trombosis (**Figura 3**)(24).

Vitaminas

El reconocimiento de que el estrés oxidativo participa de manera crucial en la fisiopatología de la aterosclerosis hizo pensar que podrían detectarse efectos protectores tras suplementar con antioxidantes (vitaminas A, C, E, ácido fólico, ß-caroteno, selenio, zinc) con capacidad de secuestrar los radicales libres de oxígeno(25). Es más, estudios de cohortes observacionales prospectivos habían demostrado una importante asociación entre un alto consumo de frutas y verduras con una reducción en la incidencia de mortalidad por ECV(26). Del mismo modo, estudios epidemiológicos reforzaban que la alta ingesta de alimentos ricos en vitamina E, vitamina C, y ß-caroteno se asocian inversamente con la incidencia de enfermedad arterial coronaria(27-29). Sin embargo, la gran mayoría de estudios clínicos controlados realizados hasta la fecha, destinados a investi-

Figura 3. Efectos beneficiosos de los polifenoles derivados del vino (resveratrol) en el sistema cardíaco y vascular.



gar el papel de los antioxidantes (vitamina C, vitamina E, y suplementos de ß-caroteno), han sido decepcionantes al no ser capaces de demostrar ningún efecto positivo apreciable sobre la mortalidad por ECV, tanto en prevención primaria como secundaria(30, 31). La **Tabla 2** detalla posibles hipótesis que pueden ayudar a justificar la ausencia de un efecto beneficioso derivado del consumo de vitaminas/antioxidantes en la salud cardiovascular. De hecho, algún estudio ha reportado que pueden causar un mayor riesgo de sufrir enfermedad coronaria fatal, no justificándose así el uso de suplementos vitamínicos/antioxidantes para la reducción del riesgo de ECV(7).

Ajo

El ajo (*Allium sativum*) ha demostrado ejercer múltiples efectos beneficios a nivel cardiovascular(32). Múltiples ensayos clínicos, incluyendo meta-análisis, han revelado que el ajo modula diversos factores de riesgo cardiovascular, al ejercer efectos reductores en los niveles de colesterol y de triglicéridos, disminuir la presión arterial, reducir la oxidación de partículas de LDL, y también, experimentalmente, ser capaz de ralentizar el proceso aterosclerótico(33). Por otro lado, el ajo también ha demostrado ejercer efectos antiplaquetarios, así como favorecer la disolución del trombo (fibrinólisis)(32). Sin embargo, estas propiedades antitrombóticas sólo se detectan tras el consumo de ajo crudo. De hecho, las preparaciones hervidas han demostrado ejercer poco o ningún efecto antiplaquetar(34). Se cree que la alicina es la principal responsable del efecto inhibidor de ajo sobre la agregación plaquetaria y más concretamente, el ajoene, un producto derivado de la auto-condensación de la alicina. En este aspecto, en nuestro grupo hemos demostrado que el ajoeno inhibe la unión del fibrinógeno y del FVW al receptor GPIIb / IIIa sin

Tabla 2. Hipótesis sugeridas para explicar la falta de eficacia asociada a la ingesta de vitaminas en la protección frente a la enfermedad cardiovascular.

Posibles causas que justifiquen la falta de eficacia asociada al consumo de vitaminas en la enfermedad cardiovascular
Diseño del estudio inadecuado para poder extrapolar los resultados obtenidos en los estudios observacionales a los ensayos clínicos aleatorios
Identificar biomarcadores oxidativos más precisos
Definir la dosis óptima
Uso del isómero vitamínico adecuado
La administración de un combinado vitamínico puede ser superior a la suplementación única, especialmente si se combina vitamina hidrofóbica (Vit E) con vitaminas hidrofílicas (Vit C)
Interferencia o competencia entre las vitaminas
Momento idóneo de suplementación: En prevención secundaria puede ser demasiado tarde y quizás debería limitarse a las primeras etapas del desarrollo de la enfermedad aterosclerótica
El papel causal del estrés oxidativo en el desarrollo de la aterosclerosis podría ser un epifenómeno
Variación interindividual en la respuesta a los anti-oxidantes. - Presencia de factores de riesgo cardiovascular (fumar, obesidad, hipercolesterolemia, diabetes, insuficiencia renal en etapa terminal) - Infarto agudo de miocardio, trasplante cardiaco, etc - Personas mayores

afectar a la unión de VWF a GPIb, disminuyendo así la agregabilidad de las plaquetas(35). Es más, ajoene también ha demostrado reducir la producción de TXA_2 al alterar el metabolismo del ácido araquidónico (inhibición no competitiva con la enzima COX)(34).

Tomates

Tanto los tomates frescos como procesados (*Solanum lycopersicum*) se han asociado con una disminución en la prevalencia de las ECV a través de una reducción en los niveles de lípidos, actividades antioxidantes y antiplaquetarias(36). De hecho, estudios epidemiológicos han demostrado una relación inversa entre los niveles séricos y tisulares de licopeno (principal antioxidante carotenoideo presente en el tomate) y la mortalidad por ECV(37).

En el marco de la prevención de la aterosclerosis, el licopeno ha demostrado reducir los niveles de colesterol, proteger frente a la oxidación de las LDL y la disfunción endotelial, así como modular la respuesta inflamatoria. Sin embargo, estos efectos beneficiosos no pueden atribuirse exclusivamente al licopeno ya que los tomates contienen otros carotenoides en varias proporciones que a su vez varían según el procesado y la exposición al calor. Sin embargo, quedan aún por determinar los mecanismos involucrados en dicha protección frente al desarrollo de la enfermedad aterosclerótica.

En el marco de la trombosis, el tomate también ha demostrado inhibir la agregación plaquetar inducida por ADP y colágeno, pero no la inducida por ácido araquidónico(38). El mecanismo de acción por el que el tomate inhibe la agregación plaquetaria aún no se ha determinado. Se ha sugerido que la adenosina y otros nucleósidos presentes en el tomate pueden ser responsables de esta inhibición al interaccionar con los receptores del colágeno y el ADP y activar así la vía de señalización que bloquee la activación de la GPIIb/IIIa (involucrada en favorecer la interacción plaqueta-plaqueta)(39). Sin

embargo, queda por identificar qué componentes presentes el tomate presentan actividad antiplaquetaria (piel, pulpa, semillas, etc) así como su bioactividad. En este escenario, el licopeno no parece modular la función plaquetar. De hecho, recientemente se ha descrito que tanto la pulpa del tomate verde como la del tomate rojo ejercen similar actividad antiplaquetaria a pesar de que la pulpa de tomate verde está desprovista de licopeno(40). Sin embargo, en contraste con estas observaciones, otros estudios han demostrado, *in vitro e in vivo*, que el licopeno ejerce actividad antiplaquetaria tras prevenir la movilización intracelular de calcio y/o activar la síntesis de óxido nítrico(41).

CONCLUSIONES

La ECV es la primera causa de muerte en el mundo occidental y se prevé que la principal causa de muerte en el mundo en 2020. Las principales razones para el aumento incluyen el envejecimiento de la población, el aumento de ciertos factores de riesgo (obesidad / diabetes), especialmente entre los jóvenes, y la implementación de estilos de vida poco saludables. Como tal, la dieta poco saludable es considerada como la principal causa del aumento de la enfermedad aterotrombótica en los países industrializados. Por el contrario, la evidencia epidemiológica apoya la importancia de seguir una dieta equilibrada y rica en ácidos grasos mono- y poli-insaturados, frutas, verduras, y bebidas ricas en polifenoles (la dieta Mediterránea) para combatir el desarrollo y progresión de la ECV. Múltiples estudios están contribuyendo a esclarecer los mecanismos mediante los cuales los alimentos funcionales de la dieta Mediterránea así como sus componentes bioactivos pueden proteger al sistema cardiovascular. Hasta la fecha, se han evidenciado claros efectos anti- ateroscleróticos y antitrombóticos, incluyendo la capacidad de modular los factores de riesgo cardiovascular, prevenir la disfunción endotelial, atenuar la respuesta inflamatoria así como disminución el riesgo de sufrir episodios trombóticos (manifestación clínica de la enfermedad aterosclerótica), que refuerzan un importante papel en la salud cardiovascular. Cabe remarcar, sin embargo, que en el caso de los antioxidantes, múltiples ensayos clínicos no han podido confirmar estos efectos protectores y hasta han demostrado un potencial efecto perjudicial. Sin duda, se necesita una mejor comprensión acerca la contribución de los alimentos funcionales y sus principales componentes nutracéuticos en la inhibición de la progresión de la aterosclerosis y sus consecuencias clínicas.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por SAF2012-40208 (GV), SAF 2010-16549 (LB) y RD12/0019/0026 - Tercel y RD12/0042/0027- Red de Investigación Cardiovascular del Instituto Carlos III (LB). Agradecemos el apoyo continuo de la Fundación de Investigación Cardiovascular - Fundación Jesús Serra, Barcelona. GV tiene un contrato del Ministerio de Innovación y Ciencia (RyC-2009-5495, MICINN, España).

BIBLIOGRAFÍA

1. Información y Estadísticas Sanitarias. Ministerio de Sanidad PSeI. 2011.

2. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. Am J Public Health Nations Health. 1951 Mar;41(3):279-81. PubMed PMID: 14819398.

3. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. Am J Epidemiol. 1986 Dec;124(6):903-15. PubMed PMID: 3776973. Epub 1986/12/01. eng.

4. Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, De Caterina R. Nutraceuticals and prevention of atherosclerosis: focus on omega-3 polyunsaturated fatty acids and Mediterranean diet polyphenols. Cardiovascular therapeutics. 2010 Aug;28(4):e13-9. PubMed PMID: 20633019. Epub 2010/07/17. eng.

BIBLIOGRAFÍA

5. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Pharm D, Corella D, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. N Engl J Med. 2013 Feb 25. PubMed PMID: 23432189. Epub 2013/02/26. Eng.

6. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet. 1994 Jun 11; 343(8911):1454-9. PubMed PMID: 7911176. Epub 1994/06/11. eng.

7. Badimon L, Vilahur G, Padro T. Nutraceuticals and atherosclerosis: human trials. Cardiovascular therapeutics. 2010 Aug;28(4):202-15. PubMed PMID: 20633023.

8. Badimon L, Storey RF, Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. Thrombosis and haemostasis. 2011 May;105 Suppl 1:S34-42. PubMed PMID: 21479344. Epub 2011/04/12. eng.

9. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. J Am Coll Cardiol. 2005 Sep 20;46(6):937-54. PubMed PMID: 16168274.

10. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. Circ Res. 2007 Jun 22;100(12):1673-85. PubMed PMID: 17585075.

11. Jin J, Quinton T, Zhang J, Rittenhouse S, Kunapuli S. Adenosin diphosphate induced thromboxane A2 generation in human platelets requires coordinated signaling through integrin alpha IIb beta 3 and ADP receptors. Blood. 2000;99:193-8.

12. Sims PJ, Wiedmer T. Unravelling the mysteries of phospholipid scrambling. Thromb Haemost. 2001;86:214-21.

13. Massberg S, Shulz C, Gawaz M. Role of platelets in the pathophysiology of acute coronary syndrome. Semin Vasc Med. 2003;3:147-61.

14. Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. J Am Coll Nutr. 2001 Feb; 20(1):5-19. PubMed PMID: 11293467. Epub 2001/04/11. eng.

15. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. N Engl J Med. 2010 Nov 18;363(21):2015-26. PubMed PMID: 20929341.

16. Heiss C, Schroeter H, Balzer J, Kleinbongard P, Matern S, Sies H, et al. Endothelial function, nitric oxide, and cocoa flavanols. J Cardiovasc Pharmacol. 2006;47 Suppl 2:S128-35; discussion S72-6. PubMed PMID: 16794450.

17. De Caterina R, Madonna R, Massaro M. Effects of omega-3 fatty acids on cytokines and adhesion molecules. Curr Atheroscler Rep. 2004 Nov;6(6):485-91. PubMed PMID: 15485595.

18. Von Schacky C, Fischer S, Weber PC. Long-term effects of dietary marine omega-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. J Clin Invest. 1985 Oct;76(4):1626-31. PubMed PMID: 2997286.

19. Abeywardena MY, Head RJ. Longchain n-3 polyunsaturated fatty acids and blood vessel function. Cardiovasc Res. 2001 Dec;52(3):361-71. PubMed PMID: 11738053.

20. Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F. Olive oil and haemostasis: platelet function, thrombogenesis and fibrinolysis. Curr Pharm Des. 2011;17(8):778-85. PubMed PMID: 21443486.

21. Llorente-Cortes V, Estruch R, Mena MP, Ros E, Gonzalez MA, Fito M, et al. Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2009 Aug 8. PubMed PMID: 19712933. Epub 2009/08/29. Eng.

22. Covas MI. Olive oil and the cardiovascular system. Pharmacol Res. 2007 Mar;55(3):175-86. PubMed PMID: 17321749. Epub 2007/02/27. eng.

23. Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO, et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. Annals of internal medicine. 2000 Sep 19;133(6):411-9. PubMed PMID: 10975958. Epub 2000/09/23. eng.

24. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against

BIBLIOGRAFÍA

coronary heart disease. Clin Chim Acta. 1995 Mar 31;235(2):207-19. PubMed PMID: 7554275.

25. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF, Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. N Engl J Med. 1997 Aug 7;337(6):408-16. PubMed PMID: 9241131. Epub 1997/08/07. eng.

26. Gaziano JM, Manson JE, Branch LG, Colditz GA, Willett WC, Buring JE. A prospective study of consumption of carotenoids in fruits and vegetables and decreased cardiovascular mortality in the elderly. Ann Epidemiol. 1995 Jul;5(4):255-60. PubMed PMID: 8520706. Epub 1995/07/01. eng.

27. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. N Engl J Med. 1993 May 20;328(20):1450-6. PubMed PMID: 8479464. Epub 1993/05/20. eng.

28. Osganian SK, Stampfer MJ, Rimm E, Spiegelman D, Hu FB, Manson JE, et al. Vitamin C and risk of coronary heart disease in women. J Am Coll Cardiol. 2003 Jul 16;42(2):246-52. PubMed PMID: 12875759. Epub 2003/07/24. eng.

29. Osganian SK, Stampfer MJ, Rimm E, Spiegelman D, Manson JE, Willett WC. Dietary carotenoids and risk of coronary artery disease in women. Am J Clin Nutr. 2003 Jun;77(6):1390-9. PubMed PMID: 12791615. Epub 2003/06/07. eng.

30. Brigelius-Flohe R, Kluth D, Banning A. Is there a future for antioxidants in atherogenesis? Mol Nutr Food Res. 2005 Nov;49(11):1083-9. PubMed PMID: 16270281. Epub 2005/11/05. eng.

31. Katsiki N, Manes C. Is there a role for supplemented antioxidants in the prevention of atherosclerosis? Clin Nutr. 2009 Feb;28(1):3-9. PubMed PMID: 19042058. Epub 2008/12/02. eng.

32. Rahman K, Lowe GM. Garlic and cardiovascular disease: a critical review. J Nutr. 2006 Mar;136(3 Suppl):736S-40S. PubMed PMID: 16484553.

33. Borek C. Antioxidant health effects of aged garlic extract. J Nutr. 2001 Mar;131(3s):1010S-5S. PubMed PMID: 11238807. Epub 2001/03/10. eng.

34. Ali M, Thomson M, Afzal M. Garlic and onions: their effect on eicosanoid metabolism and its clinical relevance. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. 2000 Feb;62(2):55-73. PubMed PMID: 10780871.

35. Apitz-Castro R, Badimon JJ, Badimon L. Effect of ajoene, the major antiplatelet compound from garlic, on platelet thrombus formation. Thrombosis research. 1992 Oct 15;68(2):145-55. PubMed PMID: 1475777. Epub 1992/10/15. eng.

36. Palomo I, Fuentes E, Padro T, Badimon L. Platelets and atherogenesis: Platelet anti-aggregation activity and endothelial protection from tomatoes (Solanum lycopersicum L.). Exp Ther Med. Apr;3(4):577-84. PubMed PMID: 22969932.

37. Riso P, Visioli F, Grande S, Guarnieri S, Gardana C, Simonetti P, et al. Effect of a tomato-based drink on markers of inflammation, immunomodulation, and oxidative stress. Journal of agricultural and food chemistry. 2006 Apr 5;54(7):2563-6. PubMed PMID: 16569044. Epub 2006/03/30. eng.

38. O'Kennedy N, Crosbie L, Whelan S, Luther V, Horgan G, Broom JI, et al. Effects of tomato extract on platelet function: a double-blinded crossover study in healthy humans. Am J Clin Nutr. 2006 Sep;84(3):561-9. PubMed PMID: 16960170.

39. Fuentes EJ, Astudillo LA, Gutierrez MI, Contreras SO, Bustamante LO, Rubio PI, et al. Fractions of aqueous and methanolic extracts from tomato (Solanum lycopersicum L.) present platelet antiaggregant activity. Blood Coagul Fibrinolysis. Mar;23(2):109-17. PubMed PMID: 22185934.

40. Fuentes E, Carle R, Astudillo L, Guzman L, Gutierrez M, Carrasco G, et al. Antioxidant and Antiplatelet Activities in Extracts from Green and Fully Ripe Tomato Fruits (Solanum lycopersicum) and Pomace from Industrial Tomato Processing. Evid Based Complement Alternat Med.2013:867578. PubMed PMID: 23476707.

41. Hsiao G, Wang Y, Tzu NH, Fong TH, Shen MY, Lin KH, et al. Inhibitory effects of lycopene on in vitro platelet activation and in vivo prevention of thrombus formation. J Lab Clin Med. 2005 Oct;146(4):216-26. PubMed PMID: 16194683.

Elementos traza y riesgo cardiovascular

García Donaire, J. A.
Martell Claros, N.
Abad Cardiel, M.

Elementos traza y riesgo cardiovascular

García Donaire, J. A.; Martell Claros, N.; Abad Cardiel, M.

Unidad de Hipertensión Arterial. Fundación para la Investigación Biomédica. Hospital Clínico San Carlos.

PALABRAS CLAVE:

Riesgo cardiovascular, nutrición, tratamiento no farmacológico, hipertensión, elementos traza, esencial, tóxico.

INTRODUCCIÓN

Los elementos traza por definición se corresponden con menos de un 0.01% del peso corporal. A pesar de estas pequeñas concentraciones, pueden llegar a ser tóxicos [p.e. plomo (Pb), aluminio (Al), arsénico (As), cadmio (Cd)] o esenciales para el organismo [cobre (Cu), yodo (I), hierro (Fe), selenio (Se), Zinc (Zn)]. Los elementos traza esenciales forman parte de metalo-enzimas (p.e. Cu, Zn, y Se), proteínas (p.e. Fe, Se, Zn), hormonas (p.e. I, cromo (Cr), Zn) o vitaminas la ingesta deficitaria crónica de estos elementos se traducen en efectos deletéreos para la salud. Por ejemplo, puede desarrollarse anemia como consecuencia de una deficiencia de Cu y/o Fe mientras que la deficiencia de Zn puede desencadenar diarrea, problema importante de salud en países en vías de desarrollo. Otros elementos traza esenciales, como el boro (B) y el Se no inducen de forma directa el desarrollo de síntomas clínicamente evidentes sino que potencian patologías subyacentes. A pesar de todo lo anterior, la mayoría de elementos traza esenciales se pueden convertir en tóxicos cuando su ingesta supera determinados umbrales. En algunos casos, el rango entre la ingesta adecuada y tóxica es bastante estrecho (p.e. Zn).

Los mecanismos de homeostasis fisiológicos, como el aumento de la absorción intestinal, la reducción de la eliminación renal y/o el almacenamiento, permiten al organismo humano evitar una deficiencia o una sobrecarga hasta ciertos límites, pero estos mecanismos pueden resultar insuficientes en situaciones de deficiencias severas crónicas o intoxicación aguda o crónica a largo plazo [1]. Asimismo, pueden ser ineficientes debido a la regulación de su biodisponibilidad inducida por la presencia de otros nutrientes en la dieta. Además, la situación socio-política global provoca algunas modificaciones dietéticas y nutricionales que pueden conducir a la detección de deficiencias de elementos traza esenciales. También podemos ver intoxicaciones por elementos traza tóxicos como consecuencia de efectos de la polución ambiental [2].

Correspondencia: José A. García Donaire. docdonaire@gmail.com

Es altamente relevante, aunque extremadamente difícil, definir los requerimientos de todos los elementos traza, el rango de una ingesta adecuada y los umbrales máximos tolerables para grupos de individuos para poder comparar las necesidades con la nutrición habitual o diaria [3,4]. Esta comparación permite definir grupos poblacionales en riesgo de presentar deficiencias que podrían beneficiarse de políticas de suplementación o aquellos que tienen riesgo de sobrecarga o toxicidad. El concepto de requerimiento y recomendaciones de ingesta de nutrientes debe aplicarse para aquellos elementos considerados esenciales para la nutrición humana, en grupos de individuos sanos. Este concepto ha cambiado y continuará evolucionando de acuerdo a las nuevas evidencias [5-7].

Tras la Segunda Guerra Mundial las recomendaciones se correspondían con las necesidades de la población parar evitar deficiencias de nutrientes, mientras que actualmente están encaminadas a prevenir la aparición de enfermedades como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares (CV), la osteoporosis y enfermedades neurodegenerativas.

La variabilidad intra e interindividual de los requerimientos nutricionales depende de muchos factores que podrían clasificarse en 2 grupos: genéticos y no genéticos. La edad, el género, los hábitos dietéticos, el estilo de vida (p.e. tabaquismo, consumo de alcohol, la actividad física), el medio ambiente, factores socio-económicos y laborales son importantes y a considerar durante la vida de cualquier individuo y la evaluación de su salud y situación nutricional. Recientemente, estamos asistiendo a un gran aumento de investigación en el área de conocimiento de la nutrigenómica. El incremento de datos científicos sobre la interacción entre genes y dieta constituye la base de las recomendaciones nutricionales individualizadas y deben tenerse en cuenta para definir las recomendaciones de los años futuros [8].

EFECTOS DE ELEMENTOS TRAZA EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Las enfermedades CV son la primera causa de muerte y discapacidad severa a nivel global. El sustrato fisiopatológico subyacente más común es la aterosclerosis, la cual se forma a partir de unos factores de riesgo CV clásicos (Figura 1) [9], ampliamente conocidos como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2, las dislipemias, la obesidad y el tabaquismo y otros factores emergentes. Si los factores de riesgo CV no se controlan hasta los objetivos marcados en las guías, se establece la lesión orgánica asintomática de las principales dianas vasculares para poder progresar a enfermedad vascular establecida, manifestada clínicamente como cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular, retinopatía severa, arteriopatía periférica (EAP) y enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) (Figura 2) [10].

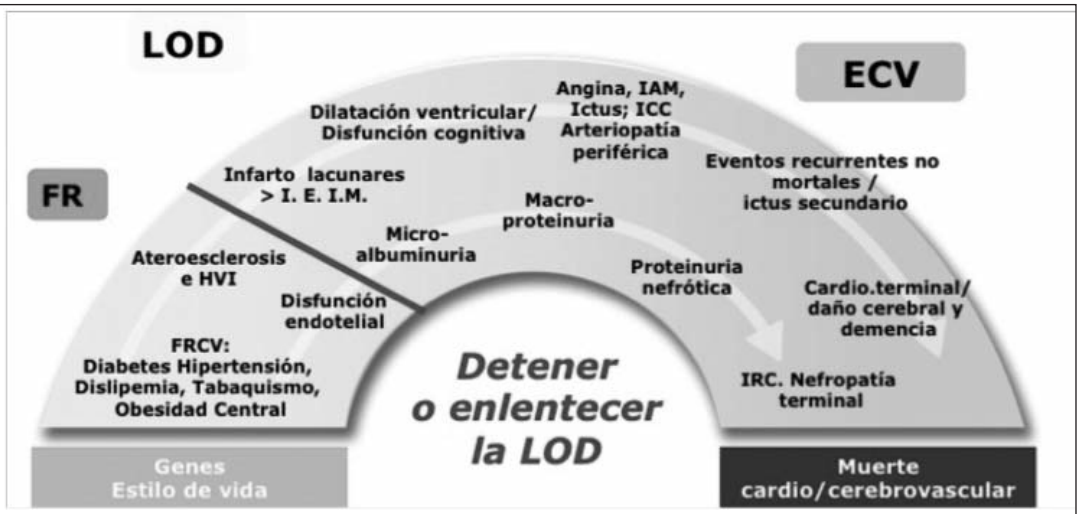
Las enfermedades CV tienen una importante base genética, que se puede ver modificada por factores ambientales (Figura 3). La tasa de enfermedades CV se ve significativamente reducida mediante las modificaciones del estilo de vida, especialmente los factores nutricionales y el ejercicio físico.

Los elementos traza esenciales y determinados factores de la dieta son capaces de modificar la situación vascular orgánica. La deficiencia de Cu está relacionada con el metabolismo lipídico, la presión arterial, el metabolismo hidrocarbonado y alteraciones electrocardiográficas [11]. El Zn podría poseer un papel protector en el mantenimiento de la integridad de las células endoteliales y, de esta forma, reducir la susceptibilidad vascular al efecto de la aterosclerosis [12]. En relación con el Se, recientes estudios observacionales sugieren que existe una asociación en forma de curva en U entre la concentración de Se y el riesgo CV, aunque los datos que lo relacionan con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 son controvertidos [13]. Igualmente, la prevalencia e incidencia de hipo e hipertiroidismo se ha relacionado de forma muy variable con la ingesta de I y ambas situaciones cínicas están asociadas con la función CV [14].

Figura 1. Factores de riesgo cardiovascular clásicos, según las recientes guías 2013 [9].

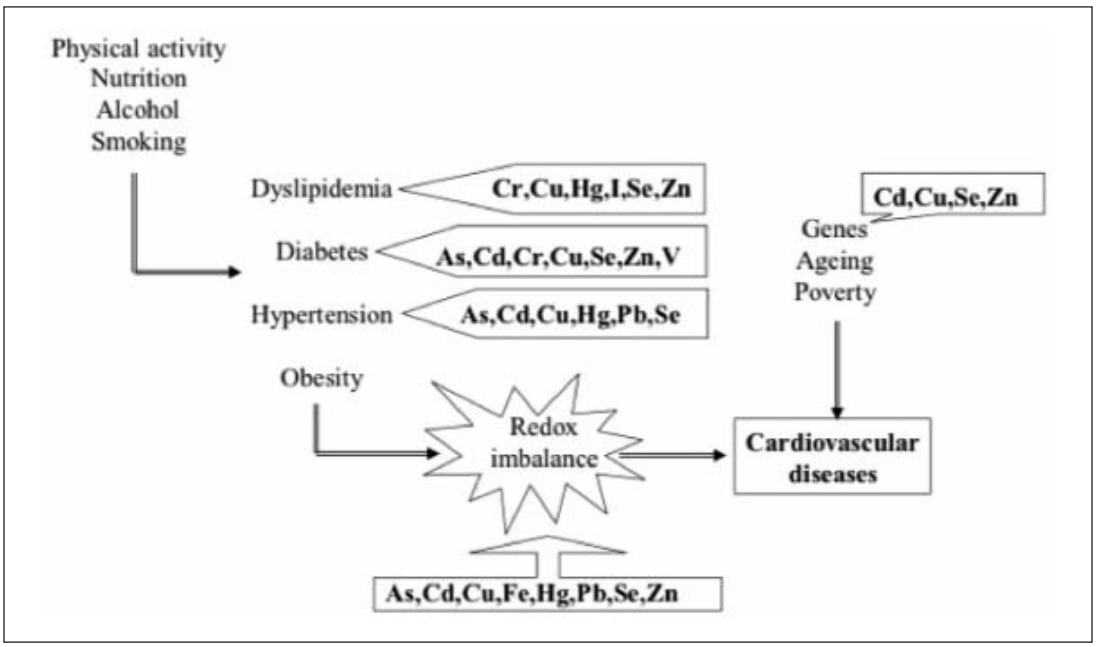
- Niveles de PA sistólica y diastólica
- Sexo masculino
- Edad: H > 55 años; M > 65 años
- Tabaquismo
- Prediabetes:
  - Glucemia alterada en ayunas (102-125 mg/dl)
  - Test de tolerancia a hidratos de carbono anormal
- Dislipemia:
  - Col total 190mg/dl,
  - LDL-c 115, ó
  - HDL-c en hombre < 40, mujer < 46 mg/dl ó ,
  - Triglicéridos 150 mg/dl.
- Historia de enfermedad cardiovascular prematura en familiar de 1º grado:
  - Hombre < 55 años; mujer < 65 años.
- Obesidad abdominal (perímetro abdominal):
  - Hombre ≥102 cm, Mujer ≥ 88 cm.
- Obesidad global (IMC ≥ 30 kg/m^2)

Figura 2. Evolución de la enfermedad cardiovascular en forma continua. Desde los factores de riesgo hasta el desarrollo de eventos [10].



En relación con los tóxicos ambientales, el Pb y otros metales son exposiciones potencialmente prevenibles que podrían justificar la amplia variación de las tasas de incidencia de patología CV en determinadas regiones. Por ejemplo, algunos estudios epidemiológicos han demostrado que la intoxicación crónica de As por la ingestión de agua contaminada se asocia con varias patologías CV con una relación dosis-dependiente [15]. Igualmente, está creciendo la evidencia en

Figura 3. Papel de los elementos traza en los factores de riesgo cardiovascular.



relación al efecto del cadmio (Cd) como factor de riesgo CV ante la exposición crónica a niveles bajos de este elemento [16]. También, la exposición al plomo se ha relacionado con la incidencia de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y alteraciones de la función CV como la hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones de la frecuencia cardiaca [17]. Durante los últimos años, una ingente cantidad de datos sugieren que la exposición al metil-mercurio, originada principalmente en la ingesta de pescado y marisco contaminado, puede provocar un aumento del riesgo de eventos CV [18].

Este capítulo expone los datos más recientes sobre la relación entre los principales elementos traza (esenciales y tóxicos) y las patologías CV, resaltando su relación con la función renal.

Elementos Traza esenciales y riesgo CV

Los elementos traza esenciales tienen un papel importante en la fisiología y patología CV. La homeostasis de muchos elementos traza esenciales se asocia de forma muy directa con el metabolismo red-ox, por lo que las características de la dieta de cada individuo tiene influencia en esta relación; el incremento de la situación de estrés oxidativo orgánico favorece la toxicidad de determinados elementos traza perjudiciales [19].

Cobre

Clásicamente relacionado con algunas patologías hematológicas, la concentración de Cu tiene una relación relevante con la patología CV. De hecho, se ha descrito una reducción del nivel de Cu en tejido cardiaco y en leucocitos en pacientes con cardiopatía isquémica. Asimismo, la deficiencia de Cu se ha descubierto en relación con dislipemias, alteración de la presión arterial y del metabolismo de los hidratos de carbono. La asociación entre la deficiencia de Cu y las miocardiopatías es ampliamente conocida si bien su significación clínica no está suficientemente clara;

mientras que la suplementación con Cu puede revertir alguna miocardiopatía en ratones [20], este efecto no ha sido aún suficientemente comprobado en humanos.

Hierro

El Fe es pro-oxidativo. En algunos estudios, su concentración elevada tanto corporal como dietética se asociaron aun incremento del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), por lo que podría considerarse otro factor de riesgo más para enfermedad coronaria [21]. Existen una importante cantidad de estudios que han evaluado la contribución del estrés oxidativo relacionado con el Fe a la patogénesis del proceso aterosclerótico vascular concluyendo una relación directa y precoz. La donación periódica de sangre se asocia a un estatus de salud mejor y un riesgo más bajo de IAM. Sin embargo, un estudio controlado y aleatorizado sobre el efecto de la reducción de la concentración de Fe almacenado en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática, no favoreció significativamente la reducción de IAM y/o ictus. Por tanto, la controversia es evidente así como la necesidad de más estudios sobre este argumento.

Yodo

Pocas intervenciones de salud pública han generado un beneficio sobre la salud tan importante como la adición de I a la sal de cocina. Sin embargo, en la actualidad se recomienda una restricción del sodio de la dieta para evitar el desarrollo de HTA, por lo que se viene observando una reducción de la ingesta de I en muchos países occidentales. La ingesta de I se relaciona con el posible desarrollo tanto de hipo como de hipertiroidismo, ambas entidades clínicas con una ampliamente conocida relación con el riesgo CV. Se debate un posible papel protector del Se en esta relación por su efecto antioxidante de la glándula tiroidea con participación en la síntesis de hormona tiroidea. Asimismo, será interesante determinar si las propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas y antimicrobianas del I tienen algún efecto en el sistema CV.

Zinc

Algunas investigaciones han demostrado niveles reducidos de Zn en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia e insulínrresistencia. Su efecto protector podría estar en relación con el mantenimiento de la integridad del endotelio y por tanto, reduciendo la susceptibilidad al proceso aterosclerótico [12]. También, el Zn se relaciona con la patogenia de la diabetes mediante una acción en la señalización de la insulina. Este posible papel del Zn en los pacientes diabéticos se ha evaluado en un estudio prospectivo en el que los autores concluyeron que los niveles bajos de Zn fueron un factor de riesgo independiente para mortalidad por IAM en pacientes diabéticos tipo 2 de mediana edad. No obstante, el peso de las evidencias para apoyar una suplementación con Zn a pacientes de alto riesgo aún debe ser clarificado.

Selenio

El Se es un componente esencial de las selenoproteínas humanas, que forman parte de importantes sistemas antioxidantes vasculares. La ingesta de Se ha sido estudiada en varias poblaciones. Sin embargo, el rango de ingesta óptima de selenio está basado en enfermedades raras (enfermedad de Keshan) y no es conocida la adecuada ingesta para prevenir la enfermedad CV. De hecho, los hallazgos más recientes son controvertidos, tanto en población diabética como no diabética [22], con importantes implicaciones en función del tipo de población estudiada según origen geográfico, dieta habitual…Estas evidencias no permiten recomendar una ingesta suplementaria de selenio para prevenir el desarrollo de eventos CV hasta el conocimiento de nuevos datos.

Elementos traza tóxicos y riesgo CV

El estudio de los efectos nocivos de elementos traza tóxicos en el ser humano ha cobrado particular importancia en los últimos 50 años debido a que grandes cantidades de estos productos fueron desechados como parte de la actividad industrial, no son biodegradables y persisten en el medio ambiente durante largos períodos de tiempo; por este motivo, y a pesar de que las estrictas medidas de control establecidas principalmente en Europa y Norteamérica disminuyeron el desecho de estos elementos, niveles elevados de estos compuestos aún persisten en suelos y sedimento con la consecuente exposición crónica por parte de la población [19].

Arsénico

Un número de tóxicos ambientales podrían estar relacionados con el proceso de aterogénesis. En el caso del As, la exposición crónica a este elemento tiene una implicación perjudicial en la microcirculación, hipertensión arterial, diabetes, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular mediante la alteración en el metabolismo del óxido nítrico, la función endotelial y la agregación plaquetaria. La exposición al As orgánico viene principalmente del consumo de marisco si bien parece que estas formas no son tóxicas. Sin embargo, el As inorgánico proveniente de aguas contaminadas o inhalación es altamente tóxico. El papel del As en el desarrollo de HTA ha sido estudiado en algunos estudios epidemiológicos encontrando una relación dosis-dependiente [23]. En el caso de la diabetes mellitus tipo 2, los datos no son concluyentes, hallándose datos sobre un efecto muy perjudicial en el sudeste asiático y ninguna relación en EEUU.

Por lo tanto, no está clara la relación entre una exposición a niveles bajos o moderados de As inorgánico y su efecto CV, tan sólo existen datos epidemiológicos que relacionan algunos contaminantes ambientales, como el As con un mayor riesgo de patologías vascular sistémica, lo que debería convertirse en prioridad de los agentes públicos de salud.

Plomo

Los efectos del plomo sobre el sistema CV se han ceñido a su relación con la presión arterial [24]. Varios metaanálisis que han evaluado datos de más de 30000 individuos han concluido la existencia de una relación entre las cifras de presión arterial y los niveles de Pb. El aumento estimado de la presión arterial sistólica relacionado con un incremento del doble del nivel de Pb está alrededor de 0,6-1,25 mmHg. Los estudios tanto *in vivo* como *in vitro* han demostrado que la exposición crónica al Pb tiene efectos diversos tanto en el sistema CV como renal. Además de un cierto efecto proinflamatorio, el Pb puede asociarse con un incremento de la incidencia de cardiopatía isquémica, ictus y EAP. Las conclusiones que están soportadas por una mayor evidencia se relacionan con el desarrollo de HTA, incluso con niveles < 5 μg/dL, una cifra no considerada tóxica; de hecho, no existe un nivel umbral para la relación entre Pb y enfermedad CV[25].

La exposición al Pb puede promover la aterosclerosis, como ha quedado reseñado en análisis epidemiológicos. La implicación en salud pública de estos datos es esencial, ya que a pesar de los esfuerzos en los últimos años para reducir la exposición ambiental al Pb, la cifra umbral para considerar no tóxica una exposición aun queda por determinar.

Mercurio

El metilmercurio (MeHg) es una forma tóxica y ampliamente extendida de Hg que resulta de la conversión de Hg inorgánico en una forma metilada por microorganismos acuáticos. Los beneficios del consumo regular de pescado en el sistema CV han sido ampliamente documentados.

Sin embargo, la ingesta de MeHg en pescado y marisco contaminado en un problema de salud pública, especialmente por la toxicidad neurológica documentada tanto en fetos como en población pediátrica. Además, un mayor número de evidencias está poniendo de manifiesto la relación entre niveles de MeHg y las enfermedades CV.

La exposición al MeHg puede causar estrés oxidativo, que en algunos estudios epidemiológicos ha sido asociado al desarrollo de aterosclerosis, generalmente mediante un engrosamiento de grosor íntima-media carotídeo. Igualmente, algunas evidencias han ligado la exposición al MeHg con una ligera elevación de la PA y la presión de pulso, tanto en adultos como en niños [26,27]. En cuanto a su relación con el IAM, los estudios epidemiológicos que han evaluado este objetivo concluyen que existe una relación positiva significativa entre niveles tóxicos de MeHg y riesgo de desarrollar IAM [28]. Incluso en algún estudio prospectivo llevado a cabo en pacientes del norte de Europa con un seguimiento de 10 años, el nivel más alto de MeHg contrarrestó el posible efecto favorable de la ingesta de ácidos omega-3.

Los mecanismos de la relación patogénica del MeHg no son bien conocidos, si bien la elevada afinidad por los grupos tiol para formar un complejo insoluble podría relacionarse con una reducción de la capacidad antioxidante orgánica, aumentar el estrés por radicales libres y la peroxidación de los lípidos. A la luz de estos datos, las recomendaciones están basadas en variar tipo de pescado consumido, siendo preferibles aquellos de un tamaño menor, evitar el pescado proveniente de zonas ambientales con alta polución y desaconsejar el consumo de pescado con riesgo de alto contenido en MeHg durante el embarazo y los primeros años de la edad pediátrica.

Cadmio

Existe un número creciente de datos que avalan la exposición crónica al Cd como un factor de riesgo de patología CV. En la población general, el tabaco, ciertos alimentos y un medio ambiente con alta polución son las principales fuentes de exposición [29]. Las evidencias experimentales y epidemiológicas han sugerido que el Cd puede inducir de forma directa el inicio y progresión de la placa aterosclerótica. Los mecanismos implicados pueden derivar de aumento de la producción de formas reactivas oxidantes mediante la unión con las metalotioneínas así como un daño directo sobre el riñón que podría justificar la elevación de la presión arterial. También se han descrito una actividad estrogénica intrínseca, inducción de cambios epigenéticos y metilación del DNA como mecanismos de patogenia CV.

Elementos traza tóxicos y rinón

Una situación concreta donde es posible estudiar el efecto de los elementos traza tóxicos es observar su efecto en la función renal. El riñón es un órgano ricamente vascularizado y una diana precoz y asintomática del proceso de aterosclerosis, por lo que podemos observar datos tempranos de afectación vascular de forma sencilla y reproducible en la población general. La incidencia y la prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) han tenido un incremento constante en las últimas tres décadas [30], lo cual representa un problema creciente de salud pública; la identificación de factores de riesgo asociados a ella es esencial con la finalidad de prevenir el desarrollo y el crecimiento de este problema.

El Pb, Cd y As presentan efectos directos sobre el riñón y son particularmente nefrotóxicos incluso a concentraciones consideradas como «normales». No hay evidencia clara de nefrotoxicidad por otros metales como el uranio (U) y el Hg.

A nivel renal, el Cd afecta de forma predominante a las células del túbulo contorneado proximal; este daño se manifiesta clínicamente por proteinuria de bajo peso molecular, aminoaciduria, bi-

carbonaturia, glucosuria y fosfaturia. Aquellas personas con lesión renal incipiente presentan mayor susceptibilidad al efecto nefrotóxico inducido por Cd [31]. En pacientes con nefropatía diabética, la excreción urinaria de Cd se encuentra relacionada de manera directa con una mayor albuminuria. La prevención es el factor más importante para manejar la exposición a este metal, ya que no existe ningún tratamiento efectivo para esta toxicidad.

El diagnóstico de nefropatía crónica por Pb es complejo debido a que los síntomas y hallazgos urinarios son variables, por lo que el diagnóstico se encuentra basado en gran parte en los antecedentes clínicos de exposición. La exposición crónica se asocia con una nefropatía túbulo-intersticial y el deterioro progresivo de la función renal [32]. La excreción urinaria de uratos disminuye por afección tubular, por lo que se suele observar hiperuricemia. No existe un tratamiento adecuado para disminuir los niveles elevados de Pb en sangre, pero el tratamiento quelante ayuda a disminuir la toxicidad.

Hasta el momento, no existe suficiente información científica sobre las manifestaciones clínicas en el riñón de la intoxicación por As, pero es probable que se manifieste por datos de daño tubular, como proteinuria de bajo peso molecular, aminoaciduria, glucosuria y fosfaturia, así como deterioro progresivo de la función renal.

CONCLUSIONES

Un número importante de elementos traza están relacionados con mecanismos fisiopatológicos implicados en los factores de riesgo CV. A pesar de que estos procesos bioquímicos aún están por entender y confirmar, el desequilibrio en los mecanismos de reducción y oxidación mediada por estos elementos parece ser el sustrato más plausible que justifica la elevación del riesgo de patología CV. Las investigaciones en marcha arrojarán luz sobre este importante asunto que relaciona el estilo de vida, el ambiente, la situación socio-política, el estatus nutricional con los polimorfismos genéticos para corroborar si alteraciones en el nivel orgánico de algunos elementos traza deben ser incluidos de forma sistemática como factores de riesgo CV independientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Becking GC. The effect of essentiality on risk assessment. Biol Trace Elem Res. 1998; 66: 423-38
2. Fraga CG. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. Mol Aspects Med. 2005; 26:235-44
3. Mertz W. Risk assessment of essential trace elements: new approaches to setting recommended dietary allowances and safety limits. Nutr Rev. 1995; 53:179-85.
4. Goldhaber SB. Trace element risk assessment: essentiality vs. toxicity. Regul Toxicol Pharmacol. 2003; 38:232-42.
5. Windisch W. Interaction of chemical species with biological regulation of the metabolism of essential trace elements. Anal Bioanal Chem. 2002; 372:421-5.
6. Nielsen FH. Evolutionary events culminating in specific minerals becoming essential for life. Eur J Nutr. 2000; 39:62-6
7. Murphy SP, Poos MI. Dietary Reference Intakes: summary of applications in dietary assessment. Public Health Nutr. 2002;5:843-9.
8. Arnaud J, González-Estecha M. Requirements of trace elements and health effects. Influence of age, gender and other factors. En: Trace Elements: Action on Health and its Role in the Pathologies, 2012: 37-66
9. Mancia G, Fagard R, NArkiewicz K et al. 2013 Practice guidelines for the management of arte-

BIBLIOGRAFÍA

rial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2013;31:1925-38

10. García-Donaire JA, Ruilope LM. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum. Int J Nephrol. 2011;2011:975782
11. Stern BR. Essentiality and toxicity in copper health risk assessment: overview, update and regulatory considerations. J Toxicol Environ Health A. 2010;73:114-27
12. Plum LM, Rink L, Haase H. The essential toxin: impact of zinc on human health. Int J Environ Res Public Health. 2010;7:1342-65
13. Hesketh J. Nutrigenomics and selenium: gene expression patterns, physiological targets, and genetics. Annu Rev Nutr. 2008;28:157-77
14. Zimmermann MB. Iodine requirements and the risks and benefits of correcting iodine deficiency in populations. J Trace Elem Med Biol. 2008;22:81-92.
15. Navas-Acien, A., Sharret, A.R., Silbergeld, E.K., et al. Arsenic exposure and cardiovascular disease: a systematic review of the epidemiologic evidence. Am. J. Epidemiol. 2005, 162, 1037-49.
16. Nawrot, T.S., Staessen, J.A., Roels, H.A., et al. Cadmium exposure in the population: from health risks to strategies of prevention. Biometals 2010, 23, 769-82.
17. Navas-Acien, A., Guallar, E., Silbergeld, E.K. and Rothenberg, S.J. Lead exposure and cardiovascular disease—a systematic review. Environ. Health Perspect 2007, 15, 472-82.
18. Roman, H.A., Walsh, T.L., Coull, B.A., et al. Evaluation of the cardiovascular effects of methylmercury exposures: current evidence supports development of a dose-response function for regulatory benefits analysis. Environ. Health Perspect 2011, 119, 607-14
19. González-Estecha M, Arnaud J. Cardiovascular effects of trace elements. En: Trace Elements: Action on Health and its Role in the Pathologies, 2012: 145-16
20. Jiang, Y., Reynolds, C., Xiao, C., Dietary copper supplementation reverses hypertrophic cardiomyopathy induced by chronic pressure overload in mice. J. Exp. Med 2007, 204, 657-66
21. Salonen, J.T., Nyyssonen, K., Korpela, H., et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. Circulation 1992, 86, 803-11
22. Stranges, S., Marshall, J.R., Natarajan, R. et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. Ann. Intern. Med 2007, 147, 217-23
23. Chen CJ, Hsueh YM, Lai MS et al. Increased prevalence of hypertension and long-term arsenic exposure. Hypertension. 1995;25:53-60.
24. Vaziri, N.D. Mechanisms of lead-induced hypertension and cardiovascular disease. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol 2008, 295, 454.
25. Menke, A., Muntner, P., Batuman, V et al. Blood lead below 0.48 micromol/L (10 microg/dL) and mortality among US adults. Circulation. 2006; 114:1388-94
26. Fillion, M., Mergler, D., Passos, C.J.S.,et al. A preliminary study of mercury exposure and blood pressure in the Brazilian Amazon. Environmental Health 2006, 5, 29.
27. Valera B, Dewailly E, Poirier P. Environmental mercury exposure and blood pressure among Nunavik Inuit adults. Hypertension. 2009;54:981-6
28. Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P, et al. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. Engl J Med. 2002;347:1747-54.
29. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. Curr Med Chem. 2005;12: 1161-208.
30. De Francisco AL, De la Cruz JJ, Cases A, et al. Prevalence of kidney insufficiency in primary care population in Spain: EROCAP Study. Nefrologia. 2007;27:300-12.
31. Prozialeck WC, Vaidya VS, Liu J, Waalkes MP, Edwards JR, Lamar PC, et al. Kidney injury molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity. Kidney Int 2007;72:985-93.
32. Wang L, Wang H, Hu M, Cao J, Chen D, Liu Z. Oxidative stress and apoptotic changes in primary cultures of rat proximal tubular cells. exposed to lead. Arch Toxicol 2009;83:417-27.

Magnesio e hipomagnesemia: fisiopatología

Iglesias Rosado, C.
Villarino Marín, A.
Martínez, J. R.

Magnesio e hipomagnesemia: fisiopatología

Iglesias Rosado, C.[1]; Villarino Marín, A.[2]; Martínez, J. R.[2]

1 Universidad Alfonso X el Sabio, SEDCA.
2 Universidad Complutense de Madrid.

HOMEOSTASIS DEL MAGNESIO

El magnesio es uno de los elementos más abundantes en el organismo y ocupa el cuarto lugar entre los cationes, superado solo por el calcio, sodio y potasio. Es esencial para la función de muchas enzimas, incluyendo aquellas que se encuentran relacionadas con la transferencia de grupos fosfato, todas las reacciones que requieren ATP y cada paso relacionado con la replicación y trascripción del ADN y la traducción del ARNm.

Se estima que el magnesio corporal total es de 20 a 28 g (2000 mEq o 1000 mmol). El 99% del magnesio corporal total está localizado en el compartimiento intracelular, siendo el segundo catión intracelular, después del potasio. Del total del Mg intracelular, el 60% está localizado en el hueso, el 20% en el músculo y otro 20% en otros tejidos.

La traslocación de magnesio del compartimiento intracelular al extracelular se realiza de manera lenta, durante varias semanas. Sólo el 1% del magnesio corporal total está ubicado en el compartimiento extracelular, de este el 60% se encuentra en forma libre o ionizada, el 10% está ligado a sales de citrato, fosfato, oxalato y otros aniones formando complejos y un 30% está ligado a proteínas.

La concentración de magnesio en el plasma es mantenida en un estrecho rango comprendido entre 1,7 y 2,2 mg/dl (0,75-0,95 mmol/l o 1,5-1,9 mEq/l). La homeostasis del magnesio depende del equilibrio entre su absorción intestinal y su excreción renal. Podemos definir la hipomagnesemia como una concentración plasmática de magnesio menor de 1,7 mg/dl (<0,75 mmol/l o <1,5 mEq/l).

Absorción y distribución del Magnesio

En la dieta se ingieren como promedio unos 360 mg (15 mmol) de magnesio elemental. El requerimiento diario de magnesio elemental es 3,6 mg/kg/día para mantener el balance. Entre las fuentes ricas en magnesio se incluyen los cereales, granos, nueces, legumbres, chocolate, vegetales verdes, y algunas carnes y mariscos. Con dietas pobres en magnesio, se absorbe en el tracto

Correspondencia: Carlos Iglesias Rosado. ciglesias@nutricion.org

gastrointestinal, principalmente en el yeyuno proximal e íleo hasta el 80%, mientras que sólo se absorbe el 25% cuando el ingreso de magnesio es elevado. De forma habitual, sólo el 50% del magnesio de la dieta es absorbido. La absorción de magnesio se produce por un sistema de transporte saturable y difusión pasiva. Alrededor de 40 mg/día de magnesio son secretados por el intestino y, de ellos, sólo 20 mg son reabsorbidos en el colon y en el recto.

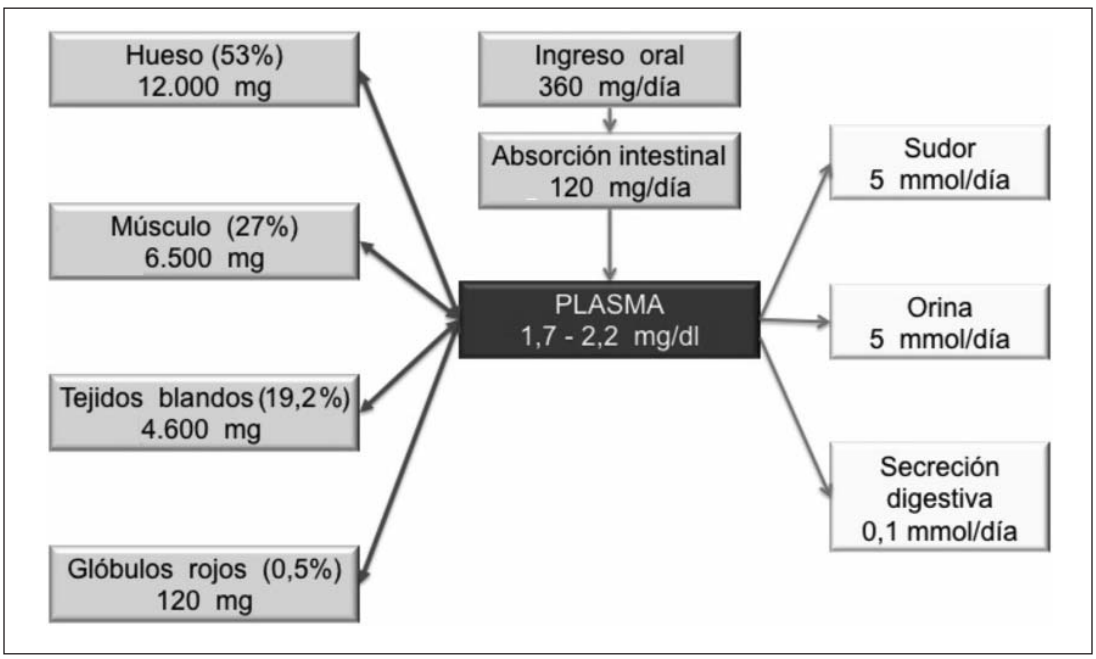
La distribución del magnesio plasmático es similar a la del calcio: ionizado 55%, unido a proteínas 32%, fosfato de magnesio 3%, citrato de magnesio 4%, no determinado 6%, por espectroscopia de absorción atómica y ultrafiltración vemos que el Mg sérico está ionizado en un 67%, unido a las proteínas en un 19%, y unido a complejos en un 14%. Las determinaciones clínicas estándar de Mg sérico total reflejan las tres formas. El Mg en complejos y el unido a las proteínas no está disponible para la mayoría de los procesos bioquímicos. Se debe tener en cuenta que los niveles de Mg sérico total no se correlacionan con el Mg^{2+} en los pacientes críticos debido a las variaciones asociadas en la concentración de proteínas plasmáticas, balance ácido base, trastornos metabólicos y drogas que afectan el balance de Mg (figura 1).

Por otra parte, puesto que el suero contiene sólo el 0,3% del magnesio total del organismo, es obvio que la medición del Mg total del suero refleja muy escasamente el estado del magnesio corporal total, aunque aún continúa siendo utilizada como el estándar para definir la hipomagnesemia en los pacientes críticos.

Excreción urinaria del Magnesio

Las pérdidas normales con el sudor son de 15 mg/día, y aproximadamente la tercera parte del magnesio aportado con la dieta es excretado con la orina. El riñón se considera como el órgano fundamental en la homeostasis definitiva del magnesio. Se ha demostrado que el hombre excreta sólo el 3% del magnesio filtrado, y que la excreción puede aumentar hasta el 25% de la

Figura 1.



cantidad filtrada en condiciones de aporte elevado de magnesio. Se admite que del magnesio filtrado por el glomérulo, que representa el 77% del magnesio sérico que no está unido a proteínas, de este el 15 al 25% es reabsorbido en el túbulo proximal, y el 65% se reabsorbe en la parte gruesa cortical de la porción ascendente del asa de Henle, esta reabsorción en el asas se realiza gracias al gradiente eléctrico generado por la reabsorción de sodio a través del cotransportador Na+ /K+ /2Cl- (NKCC2), el túbulo distal absorbe un 5-10% del magnesio filtrado, a través de un mecanismo activo, que implica al canal iónico de magnesio TRPM6 (canal permeable al Mg indispensable para su homeostasis). Puesto que no se produce secreción tubular de magnesio, los cambios en la excreción están determinados por diferentes influencias que modifican el grado de reabsorción.

En caso de una privación de magnesio, el riñón aumenta su reabsorción hasta llegar disminuir la facción de excreción a menos del 0,5%, por el contrario, si hay una administración excesiva de Mg, el riñón aumenta la excreción de Mg pudiendo alcanzar niveles aproximados al 100% de la carga filtrada.

Muchos factores afectan la distribución celular y plasmática y la excreción del magnesio ionizado (Tabla 1):

1. La concentración plasmática de magnesio es el principal regulador de la excreción de magnesio en el riñón. La hipermagnesemia inhibe la reabsorción de magnesio en el asa gruesa de Henle, mientras que la hipomagnesemia la estimula. La concentración plasmática de calcio posee un efecto similar, la hipercalcemia inhiben la reabsorción de magnesio a través de la activación del receptor del calcio de las células del asa gruesa de Henle y del túbulo distal.
2. Cuando el magnesio o el calcio activan el receptor, se estimula la formación de un derivado del ácido araquidónico, el cual inhibe, de manera reversible, los canales de potasio en el asa gruesa de Henle. La secreción de potasio tiene dos funciones: en primer lugar, provee potasio para la reabsorción de sodio y cloro a través del cotransportador NKCC2 (proteína transmembra que facilita el transporte de un ion de sodio, uno de potasio y dos de cloro desde el

Tabla 1. Factores que influyen en la homeostasis del magnesio.

Factores que aumentan la retención de magnesio	Drogas que disminuyen la retención de magnesio	Factores que disminuyen la retención de magnesio
Hormona paratiroidea	Diuréticos	Expansión de volumen
Hipocalcemia	Digoxina	Acidosis metabólica
Vitamina D	Aminoglucósidos	Insuficiencia renal
Alcalosis metabólica	Ciclosporina	Hipercalcemia
Depleción de volumen	Tacrolimus	Depleción de fósforo
Depleción de magnesio	Cisplatino	Hipermagnesemia
	Anfotericina B	Diarrea crónica o vómitos
	Catecolaminas	Diabetes
	Agentes antineoplásicos	Pancreatitis
	Laxantes	
	Alcohol	

espacio extracelular hacia el interior de la célula) y, en segundo lugar, interviene en la producción del gradiente eléctrico necesario para la reabsorción pasiva de magnesio y calcio. Por tanto, la inhibición de los canales de potasio en el asa gruesa de Henle reduciría tanto el transporte de sodio como la reabsorción pasiva de magnesio y calcio.

3. El volumen del fluido extracelular también influye sobre la excreción de magnesio. La expansión de volumen inhibe la reabsorción de magnesio en el asa gruesa de Henle, probablemente a causa de un incremento en la carga de sodio y por lo tanto una disminución en el gradiente eléctrico, que favorece el transporte paracelular de magnesio.
4. Los cambios en la tasa de filtración glomerular también pueden influir en la excreción renal de magnesio. Cuando la tasa de filtración glomerular disminuye y, en consecuencia, la carga de magnesio filtrada, desciende la reabsorción de magnesio.
5. La depleción de fosfato disminuye la reabsorción de magnesio por un mecanismo desconocido.
6. La acidosis metabólica crónica produce una pérdida renal de magnesio, mientras que la alcalosis metabólica crónica causa el efecto opuesto. La acidosis metabólica crónica disminuye la expresión del canal de magnesio TRPM6 en el túbulo distal, disminuyendo la reabsorción de magnesio en esa localización. La alcalosis metabólica crónica aumenta la expresión de este canal, lo cual produce el efecto opuesto.
7. Varias hormonas, incluyendo la 1,25(OH)2 vitamina D, parathormona, calcitonina, glucagón, aldosterona, hormona antidiurética, insulina, prostaglandina E2 y catecolaminas aumentan la reabsorción de magnesio en el asa gruesa de Henle y el túbulo distal. El mecanismo se desconoce, pero se cree que en muchos casos esto estaría relacionado con el incremento de AMPc intracelular.
8. Diferentes fármacos, como inmunosupresores, antineoplásicos, micostáticos, inhibidores de la bomba de protones, también afectan la reabsorción de magnesio por diferentes mecanismos. Al igual que algunos estados patológicos como la diabetes o la pancreatitis.

FUNCIONES DEL MAGNESIO EN EL ORGANISMO

Como cofactor metabólico, el magnesio desempeña un importante papel en más de 300 reacciones enzimáticas y está involucrado en el metabolismo energético, la utilización de la glucosa, la síntesis proteica, la síntesis y degradación de los ácidos grasos, la contracción muscular, y en todas las funciones de la ATPasa y en virtualmente todas las reacciones hormonales.

El magnesio está muy implicado en el mantenimiento del balance iónico celular a través de su asociación con el sodio, potasio y calcio. El magnesio es muy importante en los procesos fisiológicos que de almacenamiento, transferencia y utilización de la energía. El Mg unido con el ATP es un substrato para las enzimas que actúan en la transducción de señales, incluyendo fosfatasas y fosfoquinasas en la membrana plasmática y dentro del compartimento intracelular. Las reacciones enzimáticas en las que interviene el ATP requieren Mg^{2+}, que neutraliza la carga negativa del ATP para facilitar la unión a enzimas y asistir en la hidrólisis de las uniones PO_4^{2-} terminales. El Mg^{2+} intracelular regula el metabolismo intermediario activando enzimas glicolíticas y del ciclo del ácido tricarboxílico.

El Mg afecta indirectamente la síntesis proteica por cuatro mecanismos:

a) facilitando la polimerización del ácido nucleico.

b) facilitando la unión de los ribosomas al mRNA.

c) acelerando la síntesis y degradación del ADN.

d) regulando la interacción proteína-ADN y por tanto la actividad transcripcional.

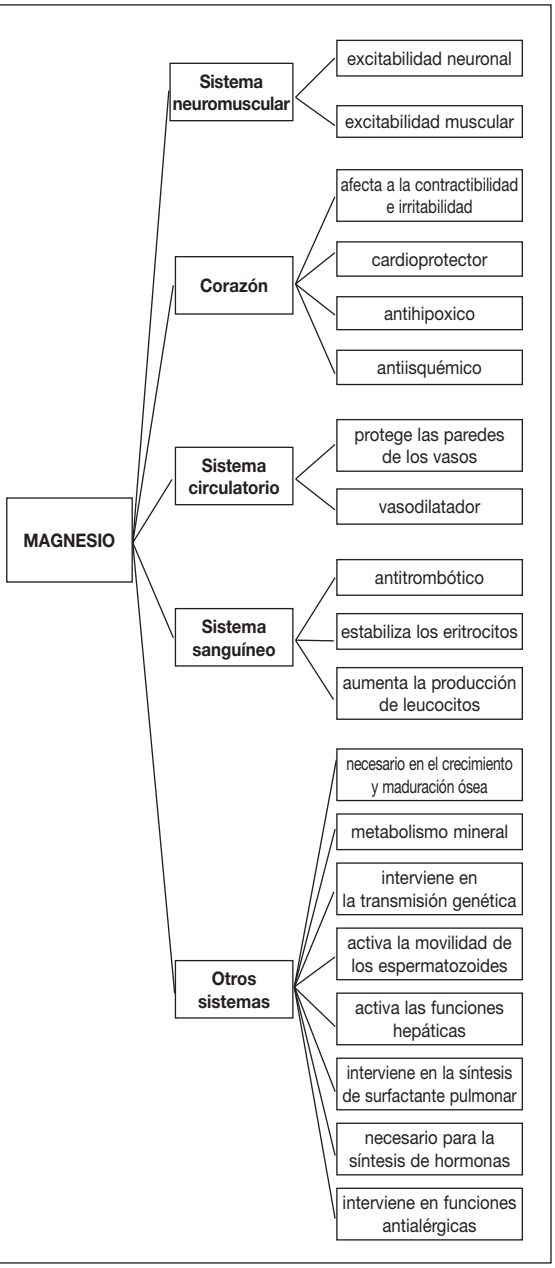
La adenilciclasa también requiere del Mg^{2+} para generar el segundo mensajero intracelular cAMP.

El Mg^{2+} intracelular afecta significativamente el metabolismo del calcio y del potasio. Como catión bivalente el magnesio compite con el calcio por sitios de unión a la membrana y modula la unión y liberación del calcio del retículo sarcoplásmico. Por lo tanto también tiene acción en el mantenimiento de los niveles bajos de reposo de Ca^{2+} intracelular, modulando la contracción muscular. El metabolismo del calcio es controlado fundamentalmente por la paratohormona, existiendo evidencias de que el Mg^{2+} modula el balance del calcio por su accion sobre esta hormona.

El Mg^{2+} regula el transporte de potasio por vía del sistema Na^{+}-K^{+}-ATPasa como un cofactor. Esta acción influencia los flujos de sodio y de potasio, lo que determina el potencial eléctrico a través de la membrana celular.

En resumen, la deficiencia de magnesio puede dificultar la fosforilación oxidativa, el metabolismo proteico, y el flujo de electrolitos transmembrana en los tejidos cardiaco y nervioso (figura 2).

Figura 2. Acciones del magnesio en el organismo.



HIPOMAGNESEMIA

Un gran numero estudios ponen de manifiesto que un alto número de individuos ingieren unos niveles de magnesio inferiores a los recomendados, los valores obtenidos indican que un alto porcentaje de la población tiene ingestas inferiores al 80 % de las recomendaciones dietéticas.

Esta situación mantenida durante largos periodos de tiempo podría facilitar o ser la responsable de determinados síntomas que actualmente atribuimos a otras causas, se ha visto relación entre niveles bajos de magnesio y la aparición alteraciones como calambres o espasmos musculares, alteraciones del sueño o depresión. Como hemos visto El magnesio tiene un papel estructural y regulador en el organismo. es un ión activador de numerosos procesos enzimáticos y es esencial para el metabolismo de numerosos minerales. Su deficiencia está relacionada

con alteraciones cardiovasculares y disfunciones renales, gastrointestinales, neurológicas, musculares.

Curiosamente, la mayoría de pacientes con hipomagnesemia no tiene síntomas. Los síntomas de hipomagnesemia no aparecen hasta que la concentración de magnesio plasmática cae por debajo de 1,2 mg/dL. Además, la hipomagnesemia se presenta acompañada por otros desórdenes electrolíticos, como hipopotasemia e hipocalcemia, lo cual hace difícil distinguir las manifestaciones clínicas relacionadas solamente con la deficiencia de magnesio.

La **hipopotasemia** es común en pacientes con hipomagnesemia, ocurriendo en 40 a 60% de los casos. En parte, la enfermedad subyacente puede ser la causa de pérdidas tanto de magnesio como de potasio, lo que sucede por ejemplo en pacientes que toman diuréticos o con diarrea. Pero, en realidad, el principal mecanismo de hipopotasemia encontrada en pacientes con hipomagnesemia tiene que ver con las caracteristicas biofísicas intrínsecas que median en los mecanismos de la secreción de potasio en el asa gruesa de Henle. Una reducción del magnesio intracelular produciría una disminución en los mecanismos de control de la secreción de potasio por parte de la célula del asa hacia la luz del asa de Henle, lo que da lugar a una pérdida de potasio e hipopotasemia. La hipopotasemia inducida por hipomagnesemia se caracteriza por ser refractaria al tratamiento con suplementos de potasio y solo podrá ser corregida con la corrección de la deficiencia de magnesio.

La hipomagnesemia también puede inducir **hipocalcemia**. Esto ocurre generalmente cuando la hipomagnesemia es severa (<1,2 mg/dL). El mecanismo es múltiple, hay una disminución de la liberación de paratohormona y un hipoparatiroidismo secundario, el mecanismo por el que esto se produce no esta del todo claro. La hipomagnesemia también puede causar resistencia a la acción de la paratohormona en el tejido óseo, al parecer la deficiencia de magnesio interfiere con la generación de AMPc, que es el mediador intracelular de la paratohormona.

La hipomagnesemia se puede producir por 4 mecanismos fisiopatológicos:

- Disminución de la ingesta de magnesio.
- Redistribución o translocación de magnesio del extracelular al intracelular.
- Pérdida gastrointestinal de magnesio.
- Pérdida renal de magnesio.

Causas de Hipomagnesemia

Los niveles bajos de magnesio en sangre pueden ser debidos a una ingesta inadecuada, a una falla en la absorción intestinal de magnesio; o a una pérdida de causa renal, en esta última los riñones son incapaces de retener el magnesio.

La hipomagnesemia no es infrecuente en pacientes hospitalizados. Entre el 10 y el 20% de todos los pacientes hospitalarios y entre el 70-75% de los pacientes en cuidados intensivos padecen de hipomagnesemia. La hipomagnesemia es con frecuencia subdiagnosticada ya que los análisis de magnesio en sangre no constituyen un examen de rutina.

En los pacientes ingresados en terapia intensiva, varios factores pueden asociarse con el déficit de magnesio, incluyendo el exceso de pérdidas, la terapéutica intravenosa prolongada sin reemplazo del catión, el empleo de diuréticos, la malnutrición, la hiperglucemia, la circulación extracorporea en la cirugía cardiaca y las transfusiones de sangre.

Los depósitos corporales totales y los niveles séricos están pobremente relacionados; los niveles séricos pueden ser normales en presencia de una baja concentración intracelular. Por ejem-

plo, se ha comprobado que en pacientes con acidosis, el magnesio pasa desde el espacio intracelular hacia el espacio extracelular, mientras que en la alcalosis se produce un intercambio inverso. Por lo tanto, los pacientes con alcalosis pueden tener niveles séricos de magnesio bajos sin deficiencia del magnesio total, mientras que los pacientes acidóticos pueden tener valores séricos normales a pesar de un déficit en los depósitos intracelulares.

Hablando en general las causas son múltiples y se realizan por diferentes mecanismos fisiopatológicos pero podemos ver in resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Causas de hipomagnesemia.

- Disminución de la ingesta
  - Desnutrición
  - Alcoholismo
  - Nutrición parenteral total
- Redistribución
  - Síndrome del hueso hambriento
  - Hiperinsulinemia
    - Tratamiento de la cetoacidosis diabética
    - Síndrome de realimentación
  - Síndromes de abstinencia al alcohol
  - Pancreatitis aguda
- Pérdida gastrointestinal
  - Diarrea
  - Vómitos
  - Succión naso gástrica
  - Fístulas biliares e intestinales
  - Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (HHS)
- Pérdida renal
  - Defectos tubulares hereditarios
    - Síndrome de Gitelman
    - Síndrome de Bartter clásico o tipo III
  - Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis (HFHNC)
  - Hipocalcemia autosómica dominante con hipercalciuria (HADH)
  - Hipomagnesemia aislada de herencia autosómico dominante (HAHAD)
  - Hipomagnesemia aislada de herencia autosómico recesivo (HAHAR)
  - Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (HHS)
  - Medicamentos
    - Diuréticos: Diuréticos de asa, manitol y uso crónico de tiazidas
    - Antimicrobianos: Anfotericina B, aminoglicósidos, pentamidina, capreomicina, viomicina y foscarnet
    - Antineoplásicos: Cisplatino
    - Inmunosupresores: Tacrolimus y ciclosporina
  - Etanol
  - Hipercalcemia
  - Acidosis metabólica crónica
  - Expansión del volumen del espacio extracelular
  - Hiperaldosteronismo primario
  - Fase de recuperación de la necrosis tubular aguda
  - Diuresis postobstructiva

Tomado y modificado de Helbert Rondón-Berríos.

Manifestaciones Clínicas

Los síntomas de la hipomagnesemia son inespecíficos, debiendo tenerse presente que la depleción sintomática de magnesio habitualmente se asocia con hipocalcemia, hipokalemia y alcalosis metabólica.

La mayoría de las hipomagnesemias en los pacientes críticos son asintomáticas, en teoría, los síntomas y signos ocurren cuando la concentración total de Mg sérico es menor de 1,2 mg/dl. Sin embargo, las manifestaciones de la hipomagnesemia dependen más de la velocidad del desarrollo de la deficiencia del Mg^{2+}, que del nivel del magnesio total y de los déficits tisulares más que de los niveles circulantes, como consecuencia, los síntomas y signos pueden estar ausentes aun con hipomagnesemias severas, con niveles por debajo de 0,8 mg/dl.

Tabla 3. Clínica de la hipomagnesemia.

• **Neuromuscular** - Signos de Chvostek y Trousseau - Espasmo carpopedal (tetania) - Convulsiones - Vértigo, nistagmus y ataxia - Debilidad muscular - Depresión, psicosis
• **Metabólicos** - Intolerancia a los carbohidratos - Hiperinsulinismo - Dislipemia
• **Disturbios electrolíticos** - Hipokalemia, hipocalcemia
• **Cardiovascular** - Ensanchamiento del QRS, prolongación del PR - Inversión de la onda T, ondas U - Arritmias ventriculares graves - Sensibilidad a los glucósidos cardiacos - Torsades de pointes
• **Hueso** - Osteoporosis y osteomalacia
• **Generales** - Alteraciones en la inmunomodulación - Alteracion mecanismos de la inflamacion - Hipercoagulabilidad

Las primeras manifestaciones de la hipomagnesemia son anorexia, nauseas, vómitos, diarreas y trastornos mentales que van desde la apatía hasta la psicosis. Cuando el déficit se hace más profundo, se presentan manifestaciones de hiperirritabilidad neuronal: fibrilación muscular, temblores, hiperreflexia, debilidad, movimientos atetoides, nistagmo vertical y disfagia (Tabla 3).

Pueden aparecer espasmos musculares espontáneos o inducidos (signos de Chvostek y de Trousseau) y ocasionalmente convulsiones. La excitabilidad o irritabilidad neuromuscular secundaria a la alteración del magnesio es el resultado de la variación de los gradientes de sodio/potasio y de los potenciales de membrana. Las manifestaciones neuromusculares de la hipomagnesemia podrían depender de la hipocalcemia concomitante, aunque se han atribuido tetanias verdaderas a la presencia exclusiva de hipomagnesemia, independientemente de los niveles de calcio iónico sérico.

Los efectos broncodilatadores del sulfato de magnesio se conocen desde hace mas de 50 años. Recientemente las investigaciones para aclarar el mecanismo por el que actúa se han asociado a sus propiedades como antagonista de los canales de calcio (inhibiendo la contracción muscular mediada por calcio y la relajación del músculo liso). Otro posible mecanismo es la interferencia con la estimulación parasimpática y potenciación de los efectos de los agonistas B2.

Aun no esta claro el papel del magnesio en las convulsiones, mientras algunos investigadores consideran que la deficiencia de magnesio desempeña una importante función en el origen de las convulsiones, otros opinan que son el resultado de procesos subyacentes y de otras alteraciones metabólicas. En cualquier caso esta claro que el magnesio aumenta el umbral de las convulsiones y que tiene un efecto sedante. El mecanismo por el que actúa es disminuyendo la liberación de catecolaminas desde la médula adrenal y terminaciones nerviosas adrenérgi-

cas (antagonista alfa-adrenérgico, disminuyendo cifras de TA y produciendo vasodilatación periférica).

La deficiencia del mismo puede dar diversas manifestaciones neurológicas (tetania o hiperexcitabilidad neuromuscular, vértigo, nistagmo, ataxia, alteraciones psiquiátricas).

Esto es debido a que el magnesio estabiliza los axones y su descenso disminuye el rango de estimulación axonal, incrementa la velocidad de conducción nerviosa, inhibe la unión del calcio a la membrana presináptica e influye en la liberación de neurotransmisores como el glutamato (principal neurotransmisor excitatorio del SNC). Esto ha llevado a estudiar su papel como neuroprotector en la isquemia aguda cerebral. En teoría, antagoniza procesos que conllevan incremento del área de penumbra (zona que rodea la región isquémica), antagonizando los receptores del glutamato y disminuyendo el calcio intracelular. Es conocida la intervención del glutamato y sus receptores en la isquemia neuronal, durante la misma se produce daño neuronal mediante la producción de radicales libres, rotura de membrana lipídica, proteolisis, apoptosis y respuesta inflamatoria. Sus efectos vasculares se producen a través de la vasodilatación (antagonista de los canales del calcio).

A nivel neuroaxial también se han observado propiedades **analgésicas**. Esto se debe a la regulación del flujo de calcio intracelular y al antagonismo de los receptores NMDA (receptores ionotrópicos de glutamato). Se ha visto que potencia el efecto analgésico de los opioides, disminuyendo su consumo hasta en un 25%, puede suprimir el dolor neuropático e incrementar la duración de la analgesia.

La deficiencia de magnesio se asocia con **anormalidades cardiovasculares**, incluyendo hipertensión, infarto agudo de miocardio, arritmias, dislipidemia, y enfermedad arterial coronaria y se considera el puente entre diversos factores de riesgo cardiovascular y la ateroesclerosis. La aparición de arritmias también puede surgir en la deficiencia de este catión. En el ECG se pueden observar alteraciones en la velocidad de conducción y la automaticidad (prolongación del PR y QT), taquicardia supraventricular y ventricular, por ello el magnesio es el tratamiento recomendado en "torsades de pointes". En postoperados de cirugía cardíaca la incidencia de arritmias oscila entre un 10-40%, siendo la arritmia supraventricular más frecuente la fibrilación auricular (FA). Se ha visto que estas arritmias en presencia de hipomagnesemia dan lugar a un aumento de la de mortalidad perioperatoria, a los 30 días y los 6 meses, y a prolongación de la estancia en UCI.

De todas formas existe discrepancia acerca del efecto profiláctico del Mg en las arritmias. De momento, en la única arritmia en la que es el tratamiento recomendado es en la "torsade de pointes".

La hipomagnesemia produce **cambios en el ECG**, los que generalmente son enmascarados por los que ocasionan otras enfermedades y anomalías metabólicas. Cualquier cambio ECG es compatible con hipocalcemia e hipomagnesemia. Los pacientes hipomagnesémicos son particularmente susceptibles al desarrollo de arritmias relacionadas con el empleo de digitálicos.

Ya dijimos que la **hipocalcemia** es característica en la hipomagnesemia severa, y su magnitud parece estar relacionada con la severidad de la depleción de magnesio, apareciendo habitualmente con una concentración de magnesio sérico por debajo de 0,50 mmol/l. La **hipokaliemia** también es un hallazgo frecuente en la deficiencia de magnesio. Los mecanismos de producción suelen ser multifactoriales, como el empleo de diuréticos; la modificación de los flujos intraextracelulares de iones; la producción de defectos tubulares y cambios en la paratohormona. La deficiencia de magnesio debe ser considerada cuando se presenta un paciente con hipokaliemia severa o no controlable.

Parece que la reducción del Mg circulante e intracelular podría tener **consecuencias inmunomoduladoras durante la sepsis severa**. Aumentando la generación de especies reactivas de

oxígeno y la síntesis de citoquinas, la hipomagnesemia podría dar lugar a una lesión tisular inflamatoria. Se ha propuesto que el Mg^{2+} libre actúa como antagonista natural del Ca^{2+}, y modularía la entrada masiva de calcio a la célula durante el shock. Los datos que postulan una relación entre los efectos bioquímicos, fisiológicos e inmunomoduladoras de la deficiencia de Mg durante la sepsis y el shock, sugieren que la suplementación del catión podría modificar la evolución.

El magnesio puede **inhibir la activación plaquetaria**, inhibiendo el tromboxano A2 e interfiriendo con la formación del receptor del complejo IIb-IIIa, lo que podría tener un efecto anticoagulante. Los niveles bajos de magnesio se asocian con un aumento de la coagulabilidad y de la agregación plaquetaria y suprime la formación del trombo. Este efecto antiplaquetario puede ser responsable parcialmente de los beneficios del magnesio en diferentes condiciones cardiovasculares. Dado que el magnesio actúa como antagonista del calcio, su administración en situaciones de hipercoagulabilidad (como, por ejemplo, perioperatorio) podría atenuar estos estados, disminuyendo los eventos trombóticos aunque se precisan más datos para obtener resultados concluyentes. Por otro lado, hay que tener en cuenta la intervención del calcio en la cascada de la coagulación, tanto en la hemostasia primaria como el la secundaria. En la primaria, actúa como segundo mensajero cuando se activa la fosfolipasa C; en la secundaria es clave en la vía extrínseca y la vía intrínseca para la activación de los factores de coagulación. Dado que el magnesio actúa como antagonista del calcio, su administración en situaciones de hipercoagulabilidad (como, por ejemplo, perioperatorio) podría atenuar estos estados, disminuyendo los eventos trombóticos. Se han realizado estudios sobre el tema, midiendo incluso mediante tromboelastografía su efecto sobre la formación del coágulo, aunque todavía se precisan más datos para obtener resultados concluyentes.

TRATAMIENTO

A la hora de administrar magnesio es importante tener presente el estado de la función renal, ya que siendo el riñón la ruta principal de excreción del catión, se puede producir una hipermagnesemia grave en caso de un deterioro de la función renal.

En situaciones de hipomagnesemia severa se recomienda administrar 50 mEq de sulfato de magnesio en 1.000 ml de dextrosa al 5% durante tres horas y luego 80 mEq en 2.000 ml de dextrosa al 5% en el resto del día. Se debe administrar un aporte adicional de 50 mEq por día durante los tres días siguientes.

En pacientes en emergencia, caracterizada por aumento de la excitabilidad neuromuscular, taquiarritmias ventriculares o convulsiones, se deben administrar 15 a 30 mEq de sulfato de magnesio en 20 a 100 ml de dextrosa por vía endovenosa en 10 a 15 minutos y luego continuar con el régimen precedente. Las ampollas de sulfato de magnesio contienen una solución al 25% de la sal, con un contenido de 2 mEq/mL. La infusión continua evita la elevada excreción fraccional urinaria de magnesio observada con la administración intermitente. Los pacientes con deficiencia moderada del catión pueden ser tratados con magnesio oral de forma igualmente eficaz.

La prevención de la depleción de magnesio en los pacientes en grupos de riesgo evita la aparición de este trastorno. Entre los grupos de riesgo se incluyen:

1) Pacientes que reciben nutrición parenteral.
2) Pacientes críticos.
3) Pacientes en UCI.
4) Pacientes con trastornos diarreicos crónicos y pérdidas intestinales de magnesio.
5) Pacientes con pérdidas renales de magnesio, ya sea primaria o inducida por drogas.

6) Mujeres durante la lactancia o niños en edad de crecimiento.
7) Pacientes sometidos a cirugía con circulación extracorporea.
8) Pacientes con hipocalcemia e hipopotasemia.

En pacientes en nutrición parenteral se recomienda administrar 10 a 30 mEq por día de magnesio para prevenir la depleción del catión y optimizar la retención de nitrógeno.

El magnesio además de formar parte del tratamiento de la hipomagnesemia se utiliza en forma terapéutica en la eclampsia, la isquemia de miocardio, en algunas arritmias ("torsades de pointes"), la urolitiasis, en los tratamientos con quiomioterápicos o inmunosupresores y en el asma grave.

El empleo del magnesio para prevenir las arritmias y para mejorar la sobrevida en pacientes con infarto agudo de miocardio es controvertido, no se recomienda de rutina. Sin embargo, en pacientes de alto riesgo, la administración de 16 mEq de magnesio por vía intravenosa 5 a 15 minutos antes de la reperfusión por trombolisis o angioplastia, con 128 mEq más durante las siguientes 24 horas, parece disminuir la incidencia de arritmias y de disfunción ventricular izquierda, y mejorar la mortalidad. Está contraindicado en pacientes con bloqueo AV de alto grado o bradicardia, ya que retarda la conducción auriculoventricular.

Las manifestaciones neurológicas y gastrointestinales de los pacientes con hipomagnesemia, hipopotasemia e hipocalcemia pueden mejorar con el aporte de magnesio; si bien la administración de calcio y potasio modifican temporariamente las manifestaciones de la deficiencia, la resolución permanente requiere corregir el déficit de magnesio.

Además de prescribir la suplementación de magnesio cuando sea apropiado, se deben identificar y corregir las causas de base de la deficiencia. Como hemos visto, todas las drogas que contribuyen al déficit de magnesio deben ser evaluadas y plantearse si han de continuarse o cambiarse por otras. Un agente ahorrador de potasio y magnesio, tal como la espirolactona, puede ser una buena elección para algunos pacientes que requieren terapéutica diurética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al Ghamdi S., Cameron E., Sutton R.: Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. Am J Kidney Dis 24:737-1994.
2. Albrecht E, Kirkham K.R, Liu S.S, Brull R. Perioperative intravenous magnesium and postoperative pain: a meta-analysis. Anaesthesia 2013 Jan; 68 (1): 79–90.
3. Albrecht E, Kirkham K.R, Liu S.S, Brull R. The analgesic efficacy and safety of neuroaxial magnesium sulphate: a quantitative review. Anaesthesia. 2013 Feb; 68 (2): 190-202.
4. Alter HJ, Koepsell TD, Hilty WM. Intravenous magnesium as an adjuvant in acute bronchospasm: a meta-analysis. Ann Emerg Med. 2000 Sep;36(3):191-7.
5. Alter J, Koepsell TD, Hilty WM. Intravenous magnesium as an adjuvant in acute bronchospasm: a meta-analysis. Ann EmergMed. 2000 Sep; 36 (3):191-97.
6. Aslanyan S, Weir C.J, Muir K.W, Lees K.R. Magnesium for treatment of acute lacunar stroke syndromes: further analysis of the IMAGES trial. Stroke. 2007 Apr; 38 (4): 1269-73.
7. Buckley J., Clark V.: Hypomagnesemia after cisplatin combination chemotherapy. Arch Intern Med 144:2347-1984.
8. Choi JH, Lee J, Park CM. Magnesium therapy improves thromboelastographic findings before liver transplantation: a preliminary study. Can J Anaesth. 2005 Feb;52(2):156-9.

BIBLIOGRAFÍA

9. Chutkow J.: Clinical chemical correlation's in the encephalopathy of magnesium deficiency. Mayo Clin Proc 49:244-1974.
10. Dacey M.: Hypomagnesemic disorders. Crit Care Clin 17:155-2001.
11. De Pablo Davila F., Tabernero Romo J.: Fisiopatología del magnesio. Medicina Clínica (Barcelona) 69:163-1977.
12. Dyckner T., Wester P.: Magnesium deficiency: guidelines for diagnosis and substitution therapy. Acta Med Scand. Suppl 661:37-1982.
13. El-Charabaty E, Saifan C, Abdallah M, Naboush A, Glass D, Azzi G, Azzi Y, Khan A, Baydoun H, Rondla C, Parekh N, El-Sayegh S. Effects of proton pump inhibitors and electrolyte disturbances on arrhythmias. Int J Gen Med. 2013 Jun 28;6:515-8.
14. En Albert R., Dries D. (Edit.): ACCP/SCCM Combined Critical Care Course. Orlando, 1999.
15. Escuela M., Guerra M., Añon J.: Total and ionized serum magnesium in critically ill patients. Intensive Care Med 31:151-2005.
16. Famularo G, Minisola G, Bravi MC, Colucci P, Gasbarrone L. Tetany, hypomagnesemia, and proton-pump inhibitors. Am J Med. 2012 Oct; 125(10).
17. Fawcett W.J, Haxby E.J, Male D.A. Magnesium: physiology and pharmacology. Br J Anaesth. 1999 Aug; 83 (2): 302-20.
18. Ghodraty M.R, Saif A.A, Kholdebarin A.R, Rokhtabnak F, Pournajafian A.R, Nikzad-Jamnani A.R et al. The effects of magnesium sulfate on neuromuscular blockade by cisatracurium during induction of anesthesia. J Anesth 2012 Dec; 26 (6): 858-63.
19. Göral N, Ergil J, Alptekin A, Ozkan D, Gürer B, Dolgun H. et al. Effect of magnesium sulphate on bleeding during lumbar discectomy. Anaesthesia 2011 Dec; 66 (12): 1140–5.
20. Guerin C., Cousin C., Mignot F.: Serum and erythrocyte magnesium in critically ill patients. Intensive Care Med 22:724-1996.
21. Gums J.: Magnesium in cardiovascular and other disorders. Am J Health Syst Pharm 61:1 569-2004.
22. Heidland A., Hennemann H., Rockel S.: The role of magnesium and substances promoting the transport of electrolytes. Acta Cardiologica Supp 27, 52-1973.
23. James M.F. Magnesium: an emerging drug in anaesthesia. Br J Anaesth. 2009 Oct; 103 (4): 465–7.
24. Kim M.H, Oh A.Y, Jeon Y.T, Hwang J.W, Do S.H. A randomised controlled trial comparing rocuronium priming, magnesium pre-treatment and a combination of the two methods. Anaesthesia. 2012 Jul; 67 (7): 748–54.
25. Kingston M., Badawi M., Skooge W.: Clinical manifestations of hypomagnesemia. Crit Care Med 14:950-1986.
26. Kobrin S., Goldfarb S.: Magnesium deficiency. Semin in Nephrology 10: 525-1990.
27. Koçkara A , Candan F, Hüzmeli C, Kayata M, Alaygut D. Gitelman's syndrome associated with chondrocalcinosis: a case report. Ren Fail. 2013 Oct;35(9):1285-8.
28. Lainez S, Schlingmann KP, van der Wijst J, Dworniczak B, van Zeeland F, Konrad M, Bindels RJ, Hoenderop JG. New TRPM6 missense mutations linked to hypomagnesemia with secondary hipocalcemia. Eur J Hum Genet. 2013 Aug 14.
29. Lemon TI. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia monitoring. Int J Gen Med. 2013 Aug 20;6:675.
30. McLean R.: Magnesium and its therapeutic uses. Amer J Med 96:63-1994.
31. Muther R.: Electrolyte disorders: Disorders of serum sodium, calcium, magnesium and potassium.
32. Na H. S, Chung Y.H, Hwang J.W, Do S.H. Effects of magnesium sulphate on postoperative coagulation, measured by rotational thromboelastometry (ROTEM). Anaesthesia 2012 Aug; 67 (8): 862–9.
33. Noronha J., Matuschak G.: Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. Intensive Care Med 28:667-2002.
34. Panda N.B, Bharti N, Prasad M.D. Minimal effective dose of magnesium sulfate for atte-

BIBLIOGRAFÍA

nuation of intubation response in hypertensive patients. J Clin Anesth. 2013 Mar; 25 (2): 92-7.

35. Rizzo M., Fisher M., Lock P.: Hypermagnesemic pseudocoma. Arch Intern Med 153:1130-1993.

36. Rodríguez Ortega P, Rebollo Pérez I, Laínez López M, Roldán Mayorga E, Hernández Lavado R, Creagh Cerquera R. Severe hypomagnesemia and hypoparathyroidism induced by omeprazole. Endocrinol Nutr. 2013 Mar; 60(3):156-7.

37. Rubeitz G., Thill Baharozian M., Hardie D.: Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. Crit Care Med 11:203-1983.

38. Saran T, Perkins G.D, Javed M.A, Annam V, Leong L, Gao F et al. Does the prophylactic administration of magnesium sulphate to patients undergoing thoracotomy prevent postoperative supraventricular arrhythmias? A randomized controlled trial. Br J Anaesth. 2011 Jun; 106 (6): 785–91.

39. Shirey T.: Ionized Mg: clinical importance and measurement. Nova Biomedical 1996.

40. Soave P.M, Conti G, Costa R, Arcangeli A. Magnesium and Anaesthesia. Curr Drug Targets. 2009 Aug; 10 (8): 734-43.

41. Song J.W, Lee Y, Yoon K.B, Park S.J, Shim Y.H. Magnesium sulfate prevents remifentanil-induced postoperative hyperalgesia in patients undergoing thyroidectomy. Anesth Analg. 2011 Aug; 113 (2): 390–7.

42. Tong G.M, Rude R.K. Magnesium Deficiency in Critical Illness. J. Intensive Care Med. 2005 Jan-Feb; 20 (1): 3-17.

43. Treggiari Venzi M.M, Waeber J.L., Perneger T.V, Suter P.M, Adamec R, Romand J.A. Intravenous amiodarone or magnesium sulphate is not cost-benefitial prophylaxis for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. Br J Anaesth. 2000 Nov; 85 (5): 690-5.

44. Trinkley KE, Lee Page R 2nd, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT Interval Prolongation and the Risk of Torsades de Pointes: Essentials for Clinicians. Curr Med Res Opin. 2013 Sep 11.

45. Van Laecke S, Desideri F, Geerts A, Van Vlierberghe H, Berrevoet F, Rogiers X, Troisi R, de Hemptinne B, Vanholder R, Colle I. Hypomagnesemia and the risk of new-onset diabetes after liver transplantation. Liver Transpl. 2010 Nov;16(11):1278-87.

46. Weisinger J., Bellorin-Font E.: Magnesium and phosphorus. Lancet 352:391-1998.

Introducción a la evaluación cuantitativa del riesgo nutricional: Un nuevo enfoque

Pérez Rodríguez, F.
Moreno Rojas, R.

Introducción a la evaluación cuantitativa del riesgo nutricional: Un nuevo enfoque

Pérez Rodríguez, F.; Moreno Rojas, R.

Departamento de Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Ed. Darwin Anexo. Campus Rabanales, Universidad de Córdoba.

INTRODUCCIÓN

La evaluación del riesgo, como metodología ha sido aplicada en diferentes áreas de la ciencia y tecnología. En el ámbito financiero y económico, ha sido utilizada como base en la toma de decisiones desde largo tiempo atrás. Igualmente, en farmacológica y toxicológica, la evaluación del riesgo es de gran importancia en el estudio de los fármacos y contaminación ambiental, respectivamente. En los últimos años se ha introducido esta metodología en el ámbito alimentario para riesgos microbiológicos y químicos, en este último caso especialmente relacionados con los aditivos alimentarios.

La nutrición cada vez toma una mayor importancia dada su relación directa con el bienestar individual y su estado de salud, al igual que su relación comprobada en muchos casos con múltiples síndromes y enfermedades.

La evaluación de riesgo nutricional ha podido ser realizada de forma clásica sobre hechos individuales o puntuales, como por ejemplo estimar si una persona en su ingesta de un nutriente concreto satisfacía la RDA (Recommended Dietary Allowances o Aportes Dietéticos Recomendados) establecida o se encontraba en el marco de las Ingestas Diarias Recomendadas (IDR) para su grupo poblacional. Sin embargo cuando se hacía un estudio de un grupo poblacional la estimación del riesgo era mucho más compleja y a lo sumo se podían considerar determinados escenarios como el cumplimiento de la RDA para la media de población estudiada, o para el 97,5% de la población (para la que se fija la RDA de todos los nutrientes, salvo de la energía) u otros percentiles que por algún motivo el investigador consideraba significativos para computar el riesgo de la población estudiada respecto al nutriente en cuestión.

La estimación cuantitativa o probabilística del riesgo nos permite tener un mejor conocimiento del riesgo real de toda la población y no exclusivamente para unos escenarios predeterminados, respecto a cada nutriente estudiado. Esta forma de calcular el riesgo permite además poder comparar entre nutrientes a la hora de establecer cuál de ellos es para el que la población estudiada tiene mayor riesgo nutricional y por tanto poner el énfasis en dicho nutriente. Este tipo de

Correspondencia: Rafael Moreno Rojas. rafael.moreno@uco.es

evaluaciones cuando se hacía por métodos clásicos corría el riesgo que la morfología de la distribución (asimetrías, curtosis, o mal ajuste a la distribución normal), produjera errores sustanciales a la hora de estimar el nutriente limitante.

CONTEXTO Y DEFINICIONES

El concepto de Evaluación de Riesgo en los Alimentos forma parte de un concepto más amplio, que es el Análisis del Riesgo (FAO/WHO, 1995). El Análisis del riesgo es el proceso formado por tres elementos interrelacionados: *Evaluación del riesgo*, *gestión del riesgo* y *comunicación del riesgo* (Figura 1).

El análisis de riesgo se fundamente en bases científicas que justifican y sustentan las decisiones y acciones a tomar, en cuanto a un determinado peligro o riesgo alimentario (FAO/WHO, 1995). El objetivo fundamental del *análisis del riesgo* es lograr un nivel elevado de protección de la salud de los consumidores. La *evaluación del riesgo* y la *gestión del riesgo* deben estar integradas con la comunicación del riesgo como así queda reflejado en la Figura 1.

Las directrices generales que se deben seguir para realizar una Evaluación del Riesgo vienen reflejadas en el documento de la Comisión del Codex Alimentarius CAC (1999). En este documento se definen las fases de las que debe constar un proceso de *evaluación de riesgos* y que definimos a continuación:

1. *Identificación del Peligro (IP)*. Identificación del agente capaz de causar un potencial efecto adverso sobre la salud y que pueden estar presentes un determinado alimento o grupo de alimentos. En este caso el peligro se establece por un consumo insuficiente del nutriente.
2. *Caracterización del Peligro (CP)*. La evaluación cuantitativa o cualitativa de la naturaleza de los efectos nocivos para la salud asociados con el peligro en cuestión. Estaríamos hablando de los efectos de la carencia en riesgo nutricional.

Figura 1. Representación de la interacción entre los diferentes componentes del Análisis del Riesgo (FAO/WHO, 1995).

3. *Evaluación de la Exposición (EE)*. Evaluación cuantitativa y/o cualitativa del grado de ingesta del agente a través de alimentos o de otras fuentes si son relevantes.
4. *Caracterización del Riesgo (CR)*. El proceso de determinación de la estimación cualitativa y/o cuantitativa, incluidas las incertidumbres que conlleva, de la probabilidad de aparición y gravedad de efectos adversos conocidos o potenciales para la salud de una población dada, sobre la base de la identificación del peligro, la caracterización del mismo y la evaluación de la exposición.

EVALUACIÓN DE RIESGO NUTRICIONAL: USOS Y APLICACIONES

Si bien existe un desarrollo avanzado de la metodología de *evaluación del riesgo* para el establecimiento de límites máximos de ingesta de ciertos componentes alimentarios (en los nutrientes = upper levels), también es cierto que se han dejado sin cubrir numerosas aspectos en el área de la nutrición que podrían ser de gran interés en la elaboración de recomendaciones y directrices nutricionales y en el estudio de las declaraciones nutricionales y propiedades saludables en los alimentos. Por ello, son necesarios nuevos enfoques en el uso de la metodología de *evaluación del riesgo* destinadas a evaluar recomendaciones y/o estándares de la ingesta de nutrientes y de la relación de la dieta y la nutrición con la aparición de enfermedades crónicas, y derivados de estos estudios identificar los próximos pasos necesarios para avanzar en estas áreas. Una clara demostración del uso de esta metodología es el estudio para productos pesqueros desarrollado por Sioen et al. (2008) donde se integran valoración del riesgo nutricional y toxicológico, utilizando para ello técnicas probabilísticas. Este estudio utiliza un enfoque holístico con el fin de valorar conjuntamente los beneficios y riesgos nutricionales/toxicológicos derivados del consumo de estos productos. Los autores señalan que este tipo de estudios son una base de conocimiento necesaria para el desarrollo de recomendaciones para alimentos que impliquen una dualidad en cuanto a la presencia de riesgo toxicológico y beneficios nutricionales.

ESTUDIOS DE EVALUACIÓN DE RIESGO NUTRICIONAL: UN ENFOQUE DETERMINISTA Y PROBABILÍSTICO

Los estudios de Evaluación de Riesgo pueden ser cualitativos y/o cuantitativos. En el enfoque cualitativo, las distintas etapas son conducidas usando información categórica y no numérica para las variables; en este caso, el resultado (output) de la *evaluación de riesgos* no es un número sino una clasificación del riesgo (por ej., riesgo alto y riesgo bajo). Por el contrario, la *evaluación de riesgo* de índole cuantitativa asigna valores numéricos a las variables, dando una mayor precisión en la evaluación; aunque, a cambio requiere mayor y mejor información.

La elección entre los dos tipos, cuantitativo o cualitativo, viene determinada por el número de recursos disponibles y por el nivel de exactitud y precisión que se desea lograr. Así, cuando la información disponible es reducida o el tiempo para su realización es limitado, un enfoque cualitativo es el más apropiado. Además, el enfoque cualitativo se emplea como un paso previo al cuantitativo, ayudando a los evaluadores a focalizarse sobre la información realmente necesaria y a establecer el alcance y objetivos del estudio de *evaluación de riesgos* que son de interés para los gestores del riesgo.

La *evaluación de riesgos* puede ser a su vez, “determinista” o “probabilística” (FAO/WHO, 1995). Un enfoque “determinista” es cuando las variables son definidas por valores numéricos puntuales. La media aritmética es el valor puntual más frecuente, aunque podrían ser usados otros estadísticos (percentil, media geométrica, mediana, etc.). El uso de un único valor para las variables del modelo no es la manera más exacta y completa de definir el sistema físico que va a ser modelado. La explicación radica en que el sistema físico contiene una variabilidad intrínseca (natural) asociada a

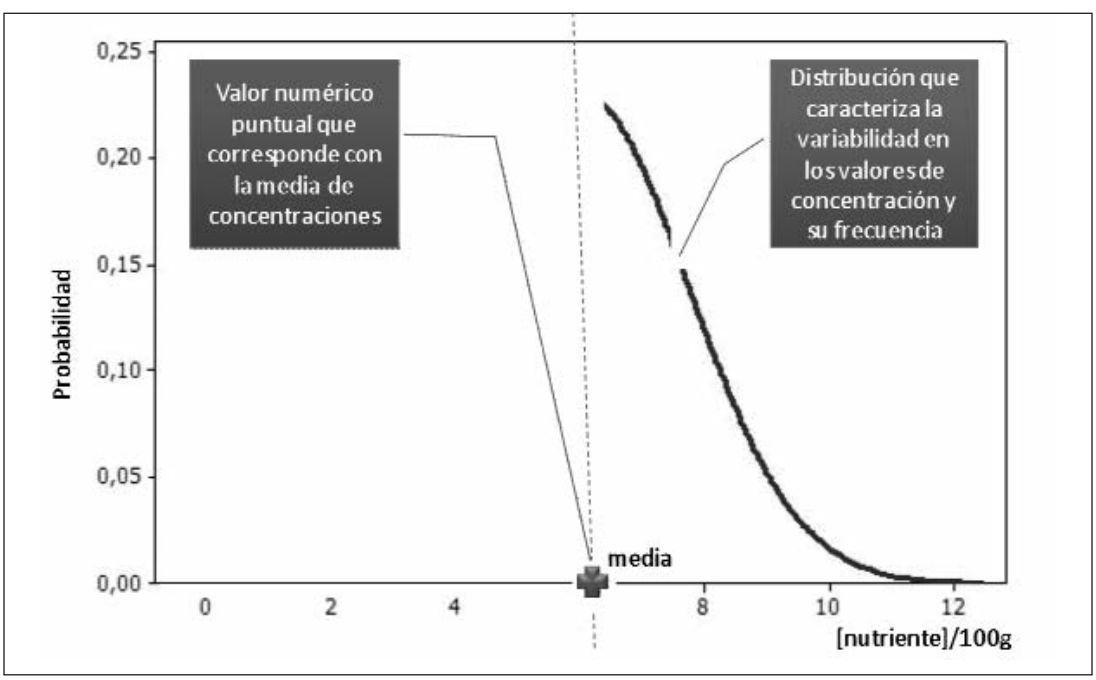
la heterogeneidad del sistema (diferentes concentraciones, diferente ingesta, etc.), y una variabilidad extrínseca, como consecuencia de las limitaciones del observador, también denominada variabilidad experimental o incertidumbre (error de medición, error de muestreo, etc.). Estos dos elementos son eliminados cuando se utiliza un valor puntual como la media aritmética. La importancia de este hecho se ilustra visualmente en la Figura 2, donde el uso de un valor puntual (media aritmética) de concentración de un nutriente determinando (log μg/g) lleva claramente a una pérdida de información. Por ejemplo, los valores extremos de concentración, tan determinantes en el riesgo nutricional y toxicológico, quedan fuera de consideración cuando usamos la media. El enfoque "probabilístico", a través del uso de distribuciones de probabilidad que describen la probabilidad asociada a cada valor (o evento), posibilita que el estudio de *evaluación de riesgo* (Vose, 2000) pueda reflejar todas las posibles combinaciones entre los valores de las variables del modelo.

En el desarrollo de un estudio de *Evaluación de Riesgos Cuantitativa* se deben comenzar por definir el objeto de la misma (Morgan y Henrion 1990) y establecer las estrategias a llevar a cabo a lo largo del estudio y en especial sobre las poblacionales de riesgo. En cuanto a otros aspectos, también se puede indicar el tipo de análisis de los datos, tratamiento de la incertidumbre, escenarios a modelar, etc.

FUNCIONES DE PROBABILIDAD EN LA EVALUACIÓN DE RIESGO NUTRICIONAL

La utilización de las funciones de probabilidad es un aspecto clave en el desarrollo de estudios probabilísticos. Las funciones pueden ser definidas bien como funciones de densidad de probabilidad o como funciones de probabilidad acumulada. En el primer caso, hablamos de funciones que determinan el ratio de cambio de la probabilidad a lo largo del rango de la variable, mientras que en el segundo caso, se representa la probabilidad acumulada a lo largo del rango de la va-

Figura 2. Comparación entre el uso de un valor puntual (media) y de una distribución para representar un conjunto de concentraciones.



riable. En el caso de nutrientes, y en especial de elementos minerales y traza, se han utilizado diversos tipos de distribuciones, si bien las más frecuentes, son las distribuciones paramétricas del tipo Beta, Lognormal y Normal. Además, el carácter de la composición de muchos nutrientes hace posible la aplicación del Teorema Central del Límite (TCL). A través de este teorema, se pueden asumir en muchos de los casos una distribución normal sobre los valores de concentración transformados logarítmicamente (Vose, 2000).

Existen diferentes metodologías para estimar la distribución de probabilidad que mejor describe la variación (e incertidumbre) de la concentración de un nutriente en los alimentos. La más utilizada es el ajuste matemático de la función de probabilidad a datos experimentales (por ej. estudios de composición de alimentos). Para ello se utiliza el análisis de regresión o el método del estimador de máxima probabilidad. En ambos casos se aplican diferentes índices estadísticos de ajuste que ayudan a determinar de manera más objetiva el grado de ajuste sobre los datos. En el primer caso, es de extendida aplicación el coeficiente de determinación (R^2) y el Error Cuadrático Medio (MSE). Cuando no existen datos, o estos son escasos se puede hacer uso del conocimiento sobre la variable y utilizar literatura para aplicar la distribución más adecuada. Cuando los datos son limitados se puede utilizar el método de momentos para definir los parámetros de la distribución seleccionada. En el caso de una distribución de tipo normal, esto consistiría en estimar la media y desviación estándar más probable.

Las operaciones matemáticas con distribuciones de probabilidad obliga al uso de otras metodologías de cálculo, distintas a las utilizadas con valores puntuales. Se utilizan los métodos simbólicos aplicados sobre la función matemática y métodos numéricos como la simulación de Monte-Carlo (Cullen y Frey, 1999). El resultado del cálculo será otra distribución de probabilidad, la cual nos proporciona información sobre la variabilidad e incertidumbre sobre el riesgo nutricional de la población objeto de estudio.

FASES CLAVE EL DESARROLLO DE ESTUDIOS CUANTITATIVOS DE EVALUACIÓN DE RIESGO NUTRICIONAL

Como se ha mencionado previamente los estudios de evaluación del riesgo se estructuran en 4 pasos o fases. En el caso de riesgos nutricionales, las fases que presentan una mayor importancia y por tanto requieren una adaptación al campo de la nutrición, son la *Evaluación de la Exposición*, y *Caracterización del Peligro* (Figura 3). En el primer caso, se procede a estimar el grado de ingesta de un determinado nutriente a través de la dieta, además de considerarse el efecto de los diferentes procesos alimentarios sobre la accesibilidad de los mismos. Para ello se requiere básicamente dos tipos de información. Nos referimos por un lado, al contenido del nutriente objeto de estudio en el alimento o dieta siendo estudiada, y por otro, a los hábitos de consumo de la población o colectividad al que se aplica el estudio. Con ambos factores es posible realizar una estimación de la ingesta asociada, cuyo proceso de cálculo podría representarse a través de la siguiente ecuación:

$$IngN(t) = \sum_{j=1}^{n\cdot} F(t)_j \cdot [C_j]$$

Donde *IngN (t)* es la ingesta total de nutriente para un tiempo determinado *t*; *j*= 1, 2, 3…**n** representa los diferentes alimentos que contribuyen a la ingesta del nutriente objeto de estudio; $F(t)_j$ es la cantidad ingerida del alimento *j*; y C_j es el contenido del nutriente en el alimento *j*.

Adicionalmente, puedan incluirse otras variables, como el efecto del tratamiento culinario u otras operaciones o procesos a lo largo de la cadena alimentaria que pudieran afectar al contenido de nutrientes objeto de estudio. Los “modelos mentales” o “modelos de comportamiento” (Wądołowska

Figura 3. Esquema de Evaluación del Riesgo Nutricional.

et al., 2008) también pueden integrarse en modelos de *evaluación de exposición*. Estos permiten conocer el comportamiento de la población o distintos grupos poblacionales ante diferentes tipologías de alimentos en función de factores sociológicos y culturales, y por tanto pueden usarse para valorar el efecto de iniciativas o programas divulgativos o educativos sobre el nivel de ingesta de un conjunto de nutrientes. También pueden utilizarse biomarcadores (externos e internos) para conocer la incertidumbre sobre los datos de ingesta o consumo utilizados en el estudio. La cuantificación de la incertidumbre permite conocer en que medida el riesgo está influido por la incertidumbre de los datos. Esta información es determinante en el proceso de toma de decisiones ya que la adopción o no de una decisión o recomendación está influida por el grado de incertidumbre de los datos sobre la que se basa.

En relación con la fase de *caracterización del riesgo*, una de las importantes limitaciones con las que se encuentran los estudios nutricionales, y que ya se tienen presentes en los estudios aplicados para derivar recomendaciones como la IDR, es la ausencia de modelos dosis-respuesta adecuados (FNB/IOM, 2005, SACN, 2008). Principalmente, la causa está en que el efecto o respuesta viene generado por una exposición prolongada, de ahí que en muchos casos, no existen datos o estén limitados a estudios "in-vitro" o en animales, impidiendo así el desarrollo de modelos matemáticos o incrementando de manera considerable la incertidumbre de estos. Por tanto, en estos casos, se utilizan criterios nutricionales y seguridad, que en muchos casos han sido establecidos previamente como la Ingesta Semanal Tolerable Máxima (PTWI) e IDR. En estos casos, y bajo un contexto probabilístico, se utiliza el estimador "Plug-in (PI)" (Tressou et al. 2004). Este estimador proporciona el porcentaje de individuos de la población objeto de estudio que se encuentran por encima del criterio de seguridad elegido, esto sería la PTWI o el porcentaje de individuos que se encuentran por debajo de una recomendación nutricional, que podría corresponder con la IDR: Para su cálculo en cada caso se podrían utilizarse las siguientes expresiones matemáticas:

$$^{x}PI = \frac{\#(Xi > PTWI)}{n}$$

$$PI = \frac{\#(Xi < IDR)}{n}$$

Teniendo en cuenta el contexto probabilístico de su aplicación, en estas ecuaciones nos encontramos con la variable Xi que define la ingesta del nutrientes objeto de estudio para cada individuo i (i=1,…,n) asumiendo que la ingesta es dada en las misma unidades que la IDR (o PTWI). Por otro lado, el término #(Xi<IDR) define el número de ingestas individuales que se encuentran por debajo de la IDR. Por tanto, PI puede interpretarse como la probabilidad de que un individuo de la población objeto de estudio tenga una ingesta inferior a la IDR (Tressou et al. 2004). Por ejemplo, si el valor obtenido para PI es de 0.05 para la población, esto significará que existe un probabilidad 5% de no alcanzar la IDR establecida.

En grandes poblaciones o colectividades, valores aparentemente pequeños pueden tener una gran relevancia en salud pública, ya que al multiplicarse el porcentaje por un tamaño poblacional se obtiene un gran número de personas con riesgo nutricional. Por otra parte, el estudio de colectividades concretas (mujeres con osteoporosis, hipertensos, diabéticos, comedores escolares, recolectores de setas, universitarios, atletas de disciplinas olímpicas concretas, etc.) puede identificar riesgos nutricionales superiores o inferiores a la población general que requieran una atención especial para nutrientes muy concretos. Por tanto, esta nueva herramienta nutricional viene a cubrir un vacío en cuanto a la estimación del riesgo que tiene un colectivo de no cumplir las IDRs establecidas para el grupo de población al que pertenece y puede ser de gran ayuda en estudios de colectivo grandes o pequeños con peculiaridades. Además supone un complemento perfecto para completar los estudios de encuestas poblacionales que habitualmente se han restringido a indicar los datos de ingesta o en el mejor de los casos estimar la ingesta media respecto a las IDRs para ese grupo poblacional.

También han sido propuestos otros índices que contemplan el aspecto ambivalente de ciertos nutrientes en relación a su carácter beneficioso y de riesgo para la salud. El Índice de Utilidad Beneficiosa (IUB) proporciona información sobre la relación entre los beneficios y riesgos derivados de la ingesta de nutrientes en diferentes escenarios de ingesta (Suitor et al. 2007). Este índice esta destinado a orientar dos aspectos de salud pública tanto para exposiciones durante periodos cortos como periodos de vida completa. Estos aspectos se refieren a maximizar la eficacia de la ingesta (beneficio) y a minimizar la toxicidad (riesgo). El resultado es un ratio de beneficio y riesgo que es representando como una curva de probabilidad del ratio en función del tipo o nivel de ingesta del nutriente.

BIBLIOGRAFÍA

Cullen, A.C. y Frey H.C. 1999. Probabilistic techniques in exposure assessment. Plenum Press: Nueva York.

FAO/WHO (Food Agriculture Organization/World Health Organization). 1995. Application of risk analysis to food standards. Report of the joint FAO/WHO expert consultation. FAO/WHO, Ginebra, 13-17 de Marzo.

Food and Nutrition Board/Institute of Medicine (FNB/IOM), 2005. Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. FNB/IOM. Washington, DC: National Academy Press.

Morgan, M.G. y Henrion M. 1990. Uncertainty: a guide dealing with uncertainty in quantitative risk assessment and policy analysis. Cambridge University Press, Nueva York.

Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN), 2008. About us-Terms of references. London: SACN.

Sioen, I., Van Camp, J., Verdonck, F., Verbeke, W., Vanhonacker, F., Willems, J., De Henauw, S., 2008. Probabilistic intake assessment of multiple compounds as a tool to quantify the nutritional-toxicological conflict related to seafood consumption. Chemosphere 71, 1056–66.

Suitor C.W., Yaktine A., Oria M., Rapporteurs, Food Forum. 2007. Nutritional Risk Assessment: Perspectives, Methods, and Data Challenges, Workshop Summary Washington, DC: National Academy Press.

Tressou J, Crepet A, Bertail P, Feinberg MH, Leblanc JCH. 2004. Probabilistic exposure assessment to food chemicals based one extreme value theory. Application to heavy metals from fish and sea products. Food Chem. Toxicol. 42: 1349–1358.

Vose, D. 2000. Risk analysis. A quantitative guide. John Wile & Sons Inc., Nueva York.

Wądołowska, L., Babicz-Zielińska, E., Czarnocińska, J., 2008. Food choice models and their relation with food preferences and eating frequency in the Polish population: POFPRES study. Food Policy 33, 122–134.

Papel de la alimentación en la prevención de enfermedades cardiovasculares

Sánchez González, L.
Hernández Cabria, M.

Papel de la alimentación en la prevención de enfermedades cardiovasculares

Sánchez González, L.[1]; Hernández Cabria, M.[2]

1 Universidad de Zaragoza y Universidad Católica San Antonio de Murcia, Área de Nutrición y Salud de Central Lechera Asturiana.
2 Universidad de Oviedo.Áreas de Calidad y Nutrición de Central Lechera Asturiana.
Proyectos de investigación relacionados con nutrición dentro de los programas CENIT: HENUFOOD y SENIFOOD.

RESUMEN

Hoy en día, las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan la primera causa de muerte en el mundo. Son de etiología multifactorial y la mayor parte de estos factores se pueden modificar, lo que implica la necesidad de concienciar a la población de la importancia de este tipo de enfermedades y sobre todo, de la relevancia que tiene la prevención primaria sobre las mismas. En consecuencia, se deben adoptar unos hábitos de vida saludables en los que el patrón de dieta mediterránea (DM) tradicional y la práctica de actividad física deben ser los ejes fundamentales.

INTRODUCCIÓN

El interés por llevar a cabo unos hábitos de vida saludables y una correcta alimentación ha ido creciendo a lo largo de los años, apoyado por la evidente asociación entre una nutrición óptima y la salud. Las numerosas sociedades científicas y organismos oficiales aportan recomendaciones orientadas a lograr un estilo de vida saludable, en el que estaría incluida la dieta.

Según la OMS, la dieta saludable y la práctica de una actividad física, suficiente y regular, a lo largo de toda la vida, son los dos factores principales de promoción y mantenimiento de una buena salud.

Hoy en día, las enfermedades crónicas suponen el 40% de las muertes en países desarrollados, y según la OMS, las ECV siguen siendo la primera causa de muerte en el mundo, al igual que en España (1), causando 3 de cada 10 fallecimientos (2). En nuestro país, se producen anualmente más de 125.000 muertes y más de 5 millones de estancias hospitalarias (3).

Existe un gran número de personas con grave riesgo de sufrir un episodio cardiovascular por presentar 2 o más factores de riesgo, como son: el tabaco, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial (HTA), el sedentarismo, y la obesidad, lo que aumenta casi el 80% el riesgo de padecer

Correspondencia: Marta Hernández Cabria. marta.hernandez@capsa.es

enfermedad coronaria. La mayor parte de estos factores son modificables, y su corrección puede evitar o retrasar la aparición de las mismas (4). Por lo tanto, la modificación del estilo de vida es el punto clave, en cuanto a estrategia, para prevenir las ECV.

La dieta es un elemento esencial en la prevención, tanto primaria, como secundaria. La hipercolesterolemia es un factor crítico en el riesgo de padecer una ECV (2) y es uno de los principales factores modificables a través de la dieta. Se ha comprobado que la sustitución de ácidos grasos saturados (AGS) por ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) se asocia con una reducción importante del riesgo cardiovascular (4). El consumo habitual de fruta, verdura y legumbres disminuye el riesgo de padecer la enfermedad, y en concreto, el infarto. Este hecho puede deberse al consumo de una cantidad adecuada de potasio que reduce la presión sanguínea y protege contra accidentes cardiovasculares y arritmias cardiacas. El consumo de frutos secos mejora el riesgo de enfermedad coronaria, debido a su contenido en AGMI y en ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), además de otros componentes beneficiosos como la fibra, el ácido fólico, y antioxidantes como la vitamina E. El pescado también contiene AGPI con efecto reductor sobre el colesterol-LDL, sobre los niveles de triglicéridos, y sobre la presión arterial (4).

Tabla 1. Recomendaciones de consumo para una alimentación saludable FAO/OMS (5).

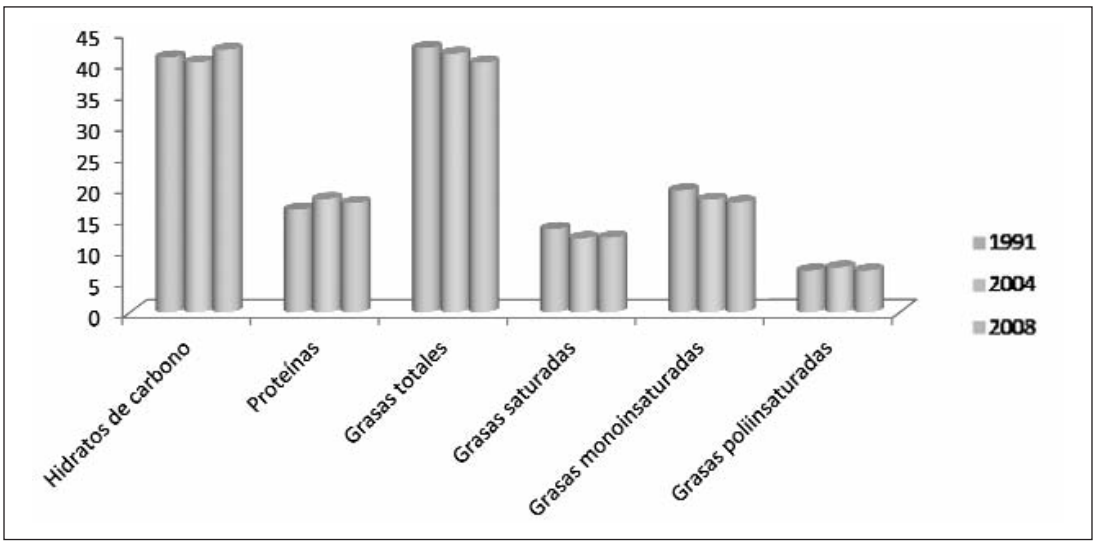
Recomendaciones de consumo para una alimentación saludable FAO/OMS (%)	
HIDRATOS DE CARBONO	**55**
de los cuales Azúcares sencillos	10
GRASAS	**30**
de las cuales: monoinsaturadas	13-17
de las cuales: poliinsaturadas	3-7
de las cuales: saturadas	10
PROTEÍNAS	**15**

La FAO/OMS recomienda que el 55% del valor calórico total (VCT) de la dieta ha de provenir de los hidratos de carbono, donde los azúcares sencillos no deben sobrepasar el 10% del VCT. En cuanto al consumo de grasas recomiendan que no debe sobrepasar el 30%, de las cuales, las saturadas deben ser inferiores al 10%, las poliinsaturadas deben estar entre el 3 y el 7% y las monoinsaturadas entre el 13 y el 17%. El aporte en forma de proteínas debe limitarse al 15% (5). Tabla 1.

SITUACIÓN DEL CONSUMO EN ESPAÑA

En cuanto a datos de consumo, en nuestro país aun no alcanzamos las recomendaciones establecidas, tanto el estudio ENIDE (Evaluación Nutricional de la Dieta Española) 2009-2010, como el DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares) 1990-2010 lo corroboran. Este último se diseñó para conocer la situación real de la población española respecto al riesgo de padecer ECV, en función de la prevalencia de factores de riesgo y su relación con los hábitos alimenticios. Como hábitos alimentarios en el año 2008 aparece el consumo de hidratos de carbono por debajo del 50% del VCT, mientras que el consumo de grasa total y el de proteínas fue superior. En cuanto al sexo, el consumo de lácteos fue también similar, siendo mayor entre las mujeres el de lácteos desnatados. Estas últimas realizan un consumo menor de carne y mayor de verduras y frutas (6). Se ha visto un aumento del consumo de pescado y una tendencia a la disminución del consumo de hortalizas y legumbres, mientras que aumentó el de los frutos secos y el de las grasas como mantequillas y margarinas, aunque la grasa preferida para el consumo sigue siendo el aceite de oliva. La nueva modalidad de un alto consumo de bebidas azucaradas es un motivo importante de preocupación, ya que está directamente relacionada con la obesidad y el síndrome metabólico (7). A medida que envejecemos, adoptamos hábitos de

Figura 1. Evolución del consumo de España 1990-2010. DRECE (6).



vida más saludables y la ingesta de frutas y verduras aumenta (6). Según los datos del estudio KIDMED, son los niños y los jóvenes los que más se alejan del patrón de la DM (7).

De los sucesivos estudios DRECE, se desprende que la población española sigue alejada de las recomendaciones. El consumo de hidratos de carbono sigue estando por debajo del 50% recomendado, y el de grasa total y proteínas, continúa siendo demasiado elevado (6). Estos resultados deben servir para continuar incidiendo en la conciencia de la población sobre la importancia de mantener unos hábitos de vida saludables.

Dentro del estudio ENIDE realizado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad se evaluó la situación de adherencia a la DM de los españoles. Para ello se utilizaron los índices creados por Trichopoulos et al. que valoran los componentes beneficiosos de esta dieta (8,9).

Para el MSD1 se evalúa la ingesta elevada de legumbres, de cereales (incluyendo pan y patata), de frutas, de verduras y hortalizas, una alta relación AGMI/AGS, consumo moderado de alcohol, ingesta baja de carne y productos cárnicos e ingesta moderada de leche y productos lácteos. Para el MSD2 se considera el consumo de pescado como otro componente beneficioso (8).

En cuanto a los resultados, el porcentaje de la población con una adherencia baja a la DM es del 75% para el MSD1 y del 62% para el MSD2. Se observa una adherencia alta en un pequeño porcentaje de la población, del 2 al 5-7% dependiendo del índice aplicado. La adherencia al patrón de DM es menor a media que disminuye la edad de la población (8).

Como conclusión de los datos proporcionados por el estudio ENIDE, la población española tiene ingestas muy bajas de verduras/hortalizas, frutas y cereales, de los cuales la mayor parte son refinados y realiza un consumo elevado de carnes y derivados. Además la ingesta de alimentos elaborados con un alto contenido en sodio, grasa y azúcares es también elevada (8).

PAPEL DE LA DIETA EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La prevención de las ECV requiere un abordaje multidisciplinar, donde el control de los factores de riesgo cardiovascular debe ocupar el rol fundamental. Las nuevas guías de dislipemias publi-

cadas por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Arterioesclerosis recalcan la importancia del tratamiento del riesgo cardiovascular global. Aquí en nuestro país, el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular (CEIPC) ha asumido dichas recomendaciones para nuestra población (10).

El buen control de los factores de riesgo modificables resulta fundamental de cara a la prevención o al correcto abordaje de las ECV. En las dislipemias, las HDL son un factor protector, de manera que un aumento en la concentración de HDL disminuye el riesgo de estas enfermedades. En pacientes con HTA, el tratamiento con antihipertensivos está asociado con una reducción significativa del riesgo residual, ya que la HTA es un factor de riesgo (10).

La adhesión a un patrón de dieta saludable ha sido recomendado como la primera línea de tratamiento para disminuir los niveles de colesterol-LDL y para reducir el riesgo cardiovascular en las personas que padezcan hipercolesterolemia. Una fuerte evidencia apoya un patrón de dieta cardioprotectora: rica en verduras, frutas, legumbres, frutos secos, cereales integrales, carnes magras, pescados y lácteos desnatados (2).

Según una reciente publicación del Dr. Emilio Ros en la revista Journal of Clinical Lipidology, los alimentos con mayor evidencia para reducir el colesterol son los frutos secos, las legumbres, los cereales integrales y el cacao. Tienen en común que son semillas. Ricos en minerales como potasio y magnesio, en vitaminas, especialmente, tocoferoles y ácido fólico. Además, contienen fitoesteroles, polifenoles y otros fotoquímicos bioactivos que, entre otras funciones, sirven para proteger el ADN de la planta del estrés oxidativo. Por otro lado, el endospermo de las semillas contiene componentes nutritivos destinados a sostener el crecimiento del embrión, con una variable mezcla de proteína de alta calidad, hidratos de carbono complejos y grasas. Mientras que algunos componentes de la semilla tienen el potencial para reducir el colesterol en sangre, la semilla entera proporciona una amplia gama de moléculas bioactivas que tienen beneficio para la salud (2). Según este artículo existe evidencia científica del efecto beneficioso de estos alimentos sobre la reducción del colesterol.

El consumo de 67 g de nueces al día, supone una reducción de 10.9 mg/dl, de media, en el colesterol total, y 10.2 mg/dl en el colesterol-LDL. Sin embargo, no se ha visto ningún efecto sobre el colesterol-HDL o sobre los triglicéridos, excepto en los participantes con altos niveles de triglicéridos, en quienes se mostró una reducción de 10.2 mg/dl. El consumo diario de legumbres se asocia a una reducción media de 12 mg/dl de colesterol total y 8 mg/dl en cuanto al colesterol-LDL. Además, también se ha asociado con una reducción de las cardiopatías coronarias. Por otro lado, se ha estudiado una dieta con avena integral en cereales de desayuno y se han mostrado resultados de reducción de colesterol de 7.7 mg/dl en colesterol total y 7 mg/dl colesterol-LDL. Curiosamente, el aumento del consumo de granos enteros de cualquier tipo, incluso aquellos que no contienen fibra soluble, ha sido asociado con un riesgo reducido de colesterol, y otros resultados positivos cardiometabólicos. Probablemente, porque todos los granos enteros son ricos en semillas, nutrientes y fitoquímicos beneficiosos. Varios ensayos clínicos controlados han demostrado que el consumo diario de 50-100 g de chocolate negro reduce el colesterol total y el colesterol-LDL entre un 5% y un 10%, de manera similar a los frutos secos y a los cereales integrales. Los estudios prospectivos sugieren que el consumo frecuente de productos de cacao protege de enfermedades de corazón, pero también de apoplejía (síntomas de accidente vascular) y de diabetes. Los beneficios atribuidos al cacao tienen, posiblemente, origen en la reducción de la presión arterial. Además, mejora la resistencia a la insulina y tiene efectos anti-inflamatorios (2).

Por otro lado, el aceite de oliva virgen y la leche, también parecen tener efectos beneficiosos sobre las ECV. El aceite de oliva virgen contiene componentes bioactivos tales como fitoesteroles, to-

coferoles y compuestos fenólicos. Es la grasa culinaria perfecta, uilizada preferentemente en la DM y, recientemente, ha cobrado mucha relevancia en su papel como cardioprotector (2). La leche ha demostrado tener efectos beneficiosos debido al efecto hipotensor del calcio y de los péptidos bioactivos. Se ha comprobado que el calcio es un potente reductor de la presión arterial y de la digestión de la grasa. Por cada 100 mg de incremento de consumo del mineral, se produce una reducción de 0.39 mmHg en la presión sistólica y de 0.34 mmHg en la presión diastólica. Además, el calcio que proviene de los lácteos es más absorbible y, consecuentemente, más eficaz (11).

Se debe prestar especial atención al patrón general de la dieta en personas que se encuentran en situación de riesgo como la hipercolesterolemia, y promover la exposición a la DM en la que los frutos secos y el aceite de oliva tienen papeles claves (2).

Las nuevas guías europeas de prevención de la ECV determinan la modificación del estilo de vida y la rehabilitación cardiaca como factores cruciales. Los programas de prevención de las ECV deben incidir en la introducción de cambios en el estilo de vida de la población general, recomendando las medidas necesarias para disminuir la incidencia de obesidad. La práctica de actividad física, la DM y el abandono del tabaco son los tres pilares fundamentales para reducir el riesgo cardiovascular (10).

El concepto de DM refleja los patrones dietéticos de la Cuenca del Mediterráneo pertenecientes a la década de 1960. El estudio de los Siete Países fue el primero en descubrir algunos efectos beneficiosos de esta dieta sobre la incidencia y mortalidad por enfermedad coronaria. Posteriormente, diversos estudios han asociado una mayor longevidad y una menor morbimortalidad a la DM (12).

Este patrón de dieta es adecuado nutritivamente ya que contiene un perfil de grasas saludables, provenientes del aceite de oliva, los frutos secos y del pescado, y un bajo contenido en grasas saturadas y grasas trans, hidratos de carbono complejos, micronutrientes, antioxidantes y fibra, todos ellos aportados por la gran presencia de vegetales, y por el aporte suficiente de proteínas de origen vegetal y animal (4).

La evidencia científica del binomio DM y salud se ha incrementado de manera exponencial, en calidad y cantidad, durante las últimas décadas en distintos países y, principalmente, en España. Además, se ha demostrado que una buena adherencia al patrón de la DM se asocia, sistemáticamente, con un riesgo menor de sufrir enfermedades crónicas y, de manera general, con una mayor calidad nutricional, longevidad y calidad de vida. Por otro lado y según la FAO, la DM tiene un bajo coste de recursos en impacto medioambiental y se podría ubicar dentro de unos sistemas de agroalimentación más sostenibles (4).

El papel de la DM cobra especial importancia tanto en la prevención de las ECV, como también en Diabetes Mellitus y Cáncer (1).

En los últimos años ha cobrado valor el concepto de DM frente a la dieta baja en grasa. En la actualidad, el término de DM está siendo objeto de múltiples investigaciones en muchos países demostrando, en general, efectos más beneficiosos que otros tipos de dieta en los fenotipos intermedios y finales analizados. La DM produce una mayor reducción de marcadores de inflamación y de daño endotelial que la dieta baja en grasa. Además, la presión arterial y la glucemia también se ven reducidas, en esta última el descenso es más significativo. La DM consigue mayores incrementos de colesterol-HDL que una dieta baja en grasas y en algunos estudios se han visto reducciones de triglicéridos (12).

Aun resulta complicado trasladar el concepto de DM a la práctica clínica, debido a la gran variedad de definiciones de la DM que se han observado en los distintos estudios. Por ello, es prioritario y necesario unificar este concepto. Por otro lado, también resulta relevante estudiar los de-

terminantes que influyen en las poblaciones mediterráneas que cada vez se alejan más del consumo de esta dieta. Además, se debe conocer el grado de adherencia a las recomendaciones dietéticas y sus condicionantes, para que la DM resulte eficaz frente a otras dietas o tratamientos farmacológicos en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular (12). Tabla 2.

Tabla 2. Pautas dietéticas de la Dieta Mediterránea (7).

Elevado consumo de grasas, especialmente aceite de oliva
Elevado consumo de cereales integrales, fruta, verdura, legumbres y frutos secos
Consumo moderado-alto de pescado
Consumo moderado-bajo de carne blanca
Productos lácteos desnatados
Consumo moderado de vino con las comidas

Con el objetivo de evaluar los diferentes factores de riesgo cardiovascular y establecer asociaciones con el estilo de vida, se han realizado otros estudios. En este artículo citaremos por su importancia: PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) Medi-Rivage (Mediterranean Diet, Cardiovascular Risks and Gene Polymorphisms) y EPIC (European Prospective Investigation of Cáncer).

El estudio PREDIMED, ensayo aleatorizado de mayor envergadura sobre nutrición en España, se efectuó con el objetivo de valorar la eficacia y seguridad de una dieta de intervención con una DM, en la prevención de variables primarias como la mortalidad cardiovascular, el infarto de miocardio y accidente vascular cerebral. Es el primer ensayo clínico de larga duración que selecciona a pacientes de alto riesgo para seguir una DM suplementada con aceite de oliva virgen o frutos secos (nueces, avellanas o almendras) (12). El resto de pacientes siguió una dieta baja en grasa, según las indicaciones de “American Heart Association guidelines”.

El grupo suplementado con aceite de oliva consumió un litro de aceite a la semana y el grupo suplementado con frutos secos, 30 g al día. Esta intervención ha supuesto una reducción significativa en cuanto al riesgo de accidente cerebrovascular y un 30% en la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio y accidente vascular cerebral) (13).

El estudio Medi-Rivage, al igual que PREDIMED es un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo en Francia en 212 mujeres y varones que presentaban, al menos, dos factores de riesgo cardiovascular. El objetivo fue evaluar dos tipos de dieta; la DM tradicional (35-38% del VCT en grasas: 50% monoinsaturadas, 25% poliinsaturadas y 25% saturadas) y la dieta baja en grasas prescrita por la “American Heart Association”, donde estas suponían el 30% del VCT repartida en cantidades iguales entre los diferentes tipos de grasa. Además, también se investigaron mecanismos biológicos en relación con polimorfismos genéticos y con el metabolismo (12). Los resultados mostraron acuerdo con las teorías sobre el patrón óptimo de alimentación en la prevención de cardiopatías coronarias. La reducción observada en el colesterol plasmático indica una reducción del riesgo cardiovascular del 9% con la dieta baja en grasa y del 15% con la DM. Por lo tanto, este estudio proporciona un apoyo a la adhesión a la DM con efecto reductor del riesgo cardiovascular y de mortalidad, y refuerza la noción de su eficacia en la prevención primaria así como también en la secundaria (14).

El EPIC es un gran estudio de cohorte que ha investigado la relación entre la nutrición y el cáncer en 519.978 participantes de 23 centros localizados en 20 países de Europa, junto al estudio

HALE (The Healthy Ageing: a Longitudinal study in Europe population) indican que una alta adherencia a la DM se asocia a una reducción de la mortalidad cardiovascular y también a la mortalidad total (12).

Por otro lado, se han realizado estudios con DM sobre algunos marcadores de inflamación. Se ha demostrado una disminución significativa de los mismos, a mayor adherencia a la DM. Por el contrario, la menor adherencia a la DM se asoció a valores más elevados de Proteína C Reactiva (PCR). En concreto Salas-Salvadó et al. en un estudio realizado con sujetos de alto riesgo cardiovascular, encontraron asociación entre el consumo de algunos alimentos pertenecientes a la DM, como frutas, cereales, aceite de oliva y nueces, con menores concentraciones de marcadores de inflamación. Además, se asocia el consumo de una DM con una menor presión arterial sistólica (PAS). A mayor adherencia a la DM, menor PAS, así como una disminución del 70% en la prevalencia de HTA (12).

Otro trabajo reciente, liderado por el Profesor José María Ordovás pone de manifiesto que la DM es capaz de frenar la predisposición genética para sufrir un ictus. En la investigación se observó que el 14% de los estudiados portaban dos copias de la variante genética, lo que aumentaba el riesgo de padecer problemas cardiovasculares. Así mismo, la DM parece proteger a sus consumidores frente a un infarto cerebral. El riesgo de ictus, en personas que presentan dos variantes del gen, fue igual al de las personas que no tenían esta alteración. Los ictus podían llegar a ser 3 veces más frecuentes en los participantes que tenían dos copias de la mutación y no seguían el patrón de DM, que en aquellos que no tenían la doble variante en su ADN. Además, una baja adherencia a la DM determina concentraciones más altas de glucosa en ayunas. También se detecta esta modulación para el colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos (15).

LÁCTEOS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La leche es un alimento muy completo nutricionalmente, nos aporta proteínas, lípidos e hidratos de carbono, además de vitaminas y minerales, como el calcio y el fósforo. La proteína es de alto valor biológico, lo que se traduce en que contiene aminoácidos esenciales que nuestro cuerpo no puede sintetizar. En una leche entera, los lípidos, el 65% son AGS, el 33% AGMI y un 2-3% de AGPI. La leche de vaca entera aporta unas 63 Kcal por 100 g. Si hablamos de una leche desnatada, estos valores bajan notablemente tanto en Kcal como en AGS. Tabla 3.

Los lácteos aportan beneficios en la prevención de las enfermedades crónicas tales como las ECV. En concreto, la leche desnatada tiene efecto reductor sobre el colesterol, probablemente como consecuencia de su bajo contenido en grasa saturada y colesterol, lo que repercute en la reducción del riesgo cardiovascular (16). Muchos estudios epidemiológicos muestran que aquellos individuos con un consumo frecuente de leche y derivados lácteos tienen un riesgo de padecer ECV un 15% menor (17, 18, 19).

Tabla 3. Composición nutricional en leches comerciales: entera, semidesnatada y desnatada (16).

	Valor Energético (Kcal)	HC (g)	GRASAS (g)	AGS (g)	AGM (g)	AGP (g)	PROTEÍNAS (g)	Calcio (mg)	Vit. A (µg)	Vit. D (µg)
Entera	63	4,60	3,60	2,40	1,05	0,12	3,10	120	42	tr
Semidesnatada	45	4,65	1,55	1	0,47	tr	3,15	120	120*	300*
Desnatada	34	4,70	0,25	0,17	tr	tr	3,20	120	120*	300*

* añadidas.

En diversos estudios se ha observado una relación inversa entre el consumo de productos lácteos y el riesgo de padecer HTA. En uno de ellos realizado por la Universidad de Navarra en 5.880 personas de todas las edades, se observó que aquellos que realizaban un alto consumo de lácteos desnatados, tenían una reducción del riesgo de nuevos casos de HTA en un 54%. Además, la ingesta de calcio y vitamina D se ha relacionado con una menor probabilidad de padecer HTA. La reducción media de la presión arterial de 1.44 mmHg sistólica y 0.84 mmHg diastólica, es mayor cuando el calcio forma parte de la leche, y no de la suplementación con calcio no alimentario (20). En la misma línea, un estudio epidemiológico japonés realizado en 41.526 personas de entre 40 y 59 años determina que la ingesta total de calcio tiene una asociación inversa con el riesgo de accidente cerebrovascular (21). También se ha comprobado que otros componentes lácteos como la lactosa, las proteínas lácteas y péptidos, potasio y magnesio tienen posibles efectos beneficiosos sobre la tensión arterial (16).

En cuanto al control de peso y la obesidad, existen estudios epidemiológicos que demuestran que los consumidores de niveles bajos de calcio pueden presentar mayor riesgo de padecer obesidad, dislipemia y el síndrome de resistencia a la insulina. Los datos disponibles sugieren que una ingesta de calcio inferior a la recomendada, podría afectar al equilibrio de la grasa y aumentar la probabilidad de sufrir complicaciones metabólicas relacionadas (16).

El profesor Ian Givens afirma que el consumo de leche disminuyó el riesgo de derrame cerebral en un 20% y el de diabetes en un 15%. Todo parece apuntar que existe una asociación entre el consumo de leche y la reducción de la presión arterial. Las proteínas de la leche (caseína y proteínas del lactosuero) contienen péptidos bioactivos que pueden tener un efecto beneficioso sobre la reducción de la presión arterial (22).

El estudio de referencia DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) centrado en los enfoques de la dieta para controlar la HTA, ha demostrado que cuando esta es rica en frutas y verduras, carbohidratos complejos y lácteos desnatados ofrece resultados excelentes en cuanto a la mejoría de la HTA, siendo responsables de ello los altos niveles de potasio, magnesio y calcio en la dieta DASH (23).

En un estudio realizado en Australia, en personas mayores, se encontró que estas personas con un consumo medio de productos lácteos, tenían un riesgo menor de mortalidad, por ECV. Además, los pacientes con un consumo medio y alto mostraron una reducción de riesgo de mortalidad, por ECV. No hubo una tendencia evidente entre el aumento del consumo habitual de lácteos, independientemente del tipo, y el riesgo de enfermedad coronaria. Sin embargo, no había indicios de que el aumento de este consumo se asociara con un mayor riesgo de ECV en personas mayores (24).

CONCLUSIÓN

De todos los aspectos analizados en este capítulo, cabe destacar varios puntos fundamentales. El primero de ellos es la situación de consumo de la población española que sigue sin alcanzar las recomendaciones establecidas, lo que da a entender que se debe seguir trabajando duro en concienciar a la población de la importancia de una correcta alimentación a la hora de prevenir las enfermedades crónicas. Otro aspecto relevante es la influencia de una dieta adecuada sobre las ECV, el patrón de DM ya se había asociado hace tiempo, pero hoy en día se puede hablar sobre los efectos más concretos de determinados alimentos pertenecientes a esta dieta.

El aceite de oliva, los frutos secos, las legumbres, el cacao, y los lácteos han demostrado tener importantes beneficios sobre el riesgo cardiovascular. Por tanto, una DM con el consumo frecuente de estos alimentos, entre otros, sumado a la práctica de actividad física reduce, de manera significativa, el riesgo de padecer ECV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estruch Riba R. Papel de la dieta mediterránea en la prevención de las enfermedades cardiovasculares y cáncer: últimas evidencias científicas. Avances en Alimentación, Nutrición y Dietética. 2011; 1: 23-36.

2. Ros Rahola E. How important is dietary management in hypercholesterolemia. Clin.Lipidol. 2012; 7(5): 489–492.

3. Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillo P, Leon-Muñoz LM, Zuluaga MC, López-García E, et al. Justificación y métodos del estudio sobre nutrición y riesgo cardiovascular en España (ENRICA). Rev Esp Cardiol. 2011; 64(10):876–882.

4. Varela Moreiras G, Requejo Marcos AM, Ortega Anta RM, Zamora Navarro S, Salas Salvadó J, Cabrerizo García L, et al. Libro Blanco de la Nutrición en España. Fundación Española de la Nutrición (FEN), 2013.

5. Salas-Salvadó J, Bonada i Sanjaume A, Trallero Casañas A, Salò i Sola ME, Burgos Pélaez R. Nutrición y dietética Clínica. 2ª Ed. Barcelona. Elsevier Masson; 2008.

6. Gutiérrez Fuentes JA, Gómez Gerique JA, Gómez de la Cámara A, Rubio Herrera MA, Cancelas Navia P y Jurado Valenzuela C. DRECE 1990-2010. Med Clin Monogr.2011; 12:1-39.

7. Gutiérrez Fuentes JA, Gómez Gerique JA, Rubio Herrera MA, Gómez de la Cámara A, Cancelas Navia P, Jurado Valenzuela C. DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculaes en España) 1990-2010. Med Clin Monogr. 2011;12(4):35-36.

8. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. ENIDE: Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (2009-2010). Resultados sobre datos de consumo. http://www.aesan.msc.es/AESAN/docs/docs/evaluacion_riesgos/estudios_evaluacion_nutricional/valoracion_nutricional_enide_macronutrientes.pdf.

9. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med. 2003; 348:2599–608.

10. Mantilla Morató T, Millán Núñez-Cortés J. Concepto y componentes del riesgo residual. Clin Invest Arterioscl. 2012;24(Supl 1): 8-13.

11. Birkett NJ. Comments on a meta-analysis of the relation between dietary calcium intake and blood pressure. Am J Epidemiol. 1998;148: 223–228.

12. Sotos-Prieto M, Zulet MA, Corella D. Evidencia científica de los efectos de la dieta mediterránea sobre fenotipos intermedios y finales de enfermedad cardiovascular. Med Clin. 2010; 134(1):22-29.

13. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas ME, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E. et all. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. N Engl J Med 2013; 368:1279-90.

14. Vincent-Baudry S, Defoort C, Gerber M, et al. The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular risk factors after 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. Am J Clin Nutr. 2005;82:964-971.

15. Corella D, Carrasco P, Sorlí JV, Estruch R, Rico-Sanz J, Martínez-González MA, et all. Mediterranea Diet Reducen the Adverse Effect of the TCF7L2-rs7903146 Polymorphism on Cardiovascular Risk Factors and Stroke Incidence: A randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. Diabetes care. 2013.

16. Bonet Serra B, Juárez Iglesias M, Moreno B, Ortega Anta RM, Suárez L. Libro Blanco de los lácteos. http://www.lacteosinsustituibles.es/p/archivos/pdf/LibroBlanco.pdf.

17. Elwood PC, Pickering JE, Givens DI, Gallacher JE. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence. Lipids. 2010; 45(10): 925–939.

18. Gibson RA, Makrides M, Smithers LG, Voevodin M, Sinclair AJ. The effect of dairy foods on CHD: a systematic review of prospective cohort studies. Br J Nutr.2009; 102(9); 1267-1275.

19. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Int Med. 2009; 13; 169(7):659-69.

BIBLIOGRAFÍA

20. Griffiths LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and non-dietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. Am J Hypertens. 1999; 12:84-92.

21. Umesawa M, Iso H, Ishihara J, Saito I, Kokubo Y, Inoue M, Tsugane S for the JPHC Study Group. Dietary Calcium Intake and Risks of Stroke, Its Subtypes, and Coronary Heart Disease in Japanese. The JPHC Study Cohort I. Stroke. 2008;39(9):2449-56.

22. Givens D.I. Food chain and health Milk in the diet: good or bad for vascular disease? Nutrition Society. 2012;71:98-104.

23. Sosa-Rosado JM. Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial. An Fac med. 2010;71(4):241-4.

24. Yu Louie JC, Flood VM, Burluttsky G, Rangan AM, Gill TP, Mitchel P. Dairy Consumition and the Risk of 15-year Cardiovascular Disease Mortality in a cohort of Older Australians. Nutrients 2013; 5: 441-454.

II. Autores invitados

Alimentación y estado nutricional de deportistas discapacitados: Estado actual de la investigación

Martín Almena, F. J.

Montero López, P.

Romero Collazos, J. F.

Alimentación y estado nutricional de deportistas discapacitados: Estado actual de la investigación

Martín Almena, F. J.[1]; Montero López, P.[1]; Romero Collazos, J. F.[2,3]

1 Antropología Física. Dpto. de Biología. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid.
2 DeporClinic. Clínica de Medicina Deportiva y Fisioterapia.
3 Grupo de Investigación EPINUT-UCM. Universidad Complutense de Madrid.

RESUMEN

Introducción: El máximo rendimiento y especialmente la salud de los deportistas, están determinados entre otros factores por una correcta alimentación. Por este motivo, el uso de pautas dietéticas que garanticen una mejor nutrición e hidratación, constituirá un pilar importante en la prevención de problemas de salud y efectos indeseables que puedan ser consecuencia de la práctica deportiva de alto nivel, por no mencionar el objeto final del deporte de alta competición, "el máximo rendimiento".

Sin duda, es necesario considerar la gran importancia que tiene el conocimiento profundo de la alimentación de los deportistas, basado en la investigación de profesionales expertos y que se recoge en los resultados publicados en prensa científica especializada. En este trabajo nos planteamos hacer una revisión bibliográfica sobre la alimentación de deportistas discapacitados, su influencia en el rendimiento deportivo y en sus estados nutricional y de salud.

Material y métodos: Se realizaron búsquedas bibliográficas en dos bases de datos (PubMed y ScienceDirect) entre el 1 y el 10 de julio de 2013. Las palabras clave utilizadas, en inglés, fueron discapacitado ("handicapped" y "disabled"), paralímpico ("paralympics"), evaluación nutricional ("nutritional assessment"), dieta ("diet"), ingesta de alimentos ("food intake") y antropometría ("anthropometry").

Resultados: Se encontraron un total de 212 resultados (147 en PubMed y 65 en ScienceDirect). Tras un cribado manual de estos y la eliminación de referencias repetidas, un total de 174 artículos no correspondían a la temática buscada. La mayoría trataban sobre ancianos, principalmente institucionalizados, o sobre niños con discapacidad. Finalmente, se hallaron un total de 27 investigaciones referidas a personas discapacitadas, 10 de las cuales, realizaron estudios sobre el estado nutricional y los hábitos alimentarios, 3 trataban sobre el estado nutricional de estos deportistas, 6 sobre desarrollo de prótesis y material, 5 sobre técnicas antropométricas y 3 sobre la pérdida de peso en esta misma población. De modo que, volviendo sobre lo anterior, tan solo 3 publicaciones aportaron resultados sobre la alimentación en deportistas con discapacidad.

Correspondencia: Juan Francisco Romero Collazos. jromeroc@antropologiadeportiva.com

Conclusión: El estudio de alimentación y nutrición de los deportistas con discapacidad es un campo de investigación en el área de la "Alimentación y Deporte" que necesita de un gran desarrollo y apoyo tanto internacional como nacional, teniendo en cuenta que éste último revertiría sobre una población de deportistas de élite, cuyo palmarés es de los más importantes a nivel mundial, entre ellos citar el de Teresa Perales, deportista paralímpica con el mayor número de medallas de la historia de los Juegos Paralímpicos.

INTRODUCCIÓN

Una correcta alimentación e hidratación son fundamentales en la práctica deportiva, no solo para conseguir el máximo rendimiento durante la misma y la mejor recuperación posterior, sino para la prevención de problemas de salud de los deportistas y para minimizar efectos indeseables como pérdida de peso, etc. (1).

La alimentación de los deportistas debe ir adaptándose a las diferentes etapas de entrenamiento y de competición. En periodos de entrenamientos de alta intensidad es necesaria una ingesta energética adecuada para mantener el peso corporal y maximizar el efecto del entrenamiento. Ingestas energéticas bajas resultarán en una pérdida de masa muscular, amenorrea o balance inadecuado del tejido óseo y aumentarán el riesgo de sufrir fatiga, lesiones y enfermedades. Además, los programas de entrenamiento inducen adaptaciones bioquímicas en el músculo aumentando sus necesidades y la pérdida de micronutrientes. Aunque con una dieta variada y un consumo energético adecuado, no es necesaria una suplementación micronutricional, estos juegan un papel fundamental en la práctica deportiva a través de la producción de energía y mantenimiento de compartimentos corporales, además de proteger frente al estrés oxidativo (1-3).

Por ello, es de gran importancia el conocimiento profundo de la alimentación de los deportistas, basado en la investigación de profesionales expertos y que se recoge en los resultados publicados en prensa científica especializada. En este trabajo nos planteamos hacer una revisión bibliográfica sobre la alimentación de deportistas discapacitados y sobre su influencia en el rendimiento deportivo y en su estado nutricional y de salud.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizaron investigaciones bibliográficas en dos bases de datos, PubMed y ScienceDirect, entre el 1 y el 10 de julio de 2013.

En total, se realizaron 24 exploraciones diferentes. Para ello, se hicieron 12 búsquedas en PubMed y las mismas 12 en ScienceDirect. Las palabras claves utilizadas, en inglés, fueron discapacitado ("handicapped" y "disabled"), paralímpico ("paralympics"), evaluación nutricional ("nutritional assessment"), dieta ("diet"), ingesta de alimentos ("food intake") y antropometría ("anthropometry"). Se seleccionaron los campos título y resumen en PubMed y título, resumen y palabras claves en ScienceDirect para ejecutar las búsquedas de los términos seleccionados. A continuación se muestra el listado de combinaciones de palabras claves usadas en las búsquedas realizadas:

- "Paralympics" y "Nutritional assessment"
- "Paralympics" y "Diet"
- "Paralympics" y "Food intake"
- "Paralympics" y "Anthropometry"
- "Disabled" y "Nutritional assessment"
- "Disabled" y "Diet"
- "Disabled" y "Food intake"
- "Disabled" y "Anthropometry"
- "Handicapped" y "Nutritional assessment"
- "Handicapped" y "Diet"
- "Handicapped" y "Food intake"
- "Handicapped" y "Anthropometry"

Una vez encontradas las referencias, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión para aceptar la validez de los estudios dentro de este trabajo:

Criterios de inclusión:

- Temática: "Hábitos nutricionales y estado nutricional de deportistas con discapacidad" o "Técnicas antropométricas en personas discapacitadas".
- Edad de la población de estudio: 18-65 años.
- Género: Sin restricción.
- Idioma: Sin restricción.
- Año de publicación: Sin restricción.

Tras un filtrado manual de las referencias, se aceptaron o no para formar parte de este estudio en función de si cumplían los criterios de inclusión establecidos. Aquellos artículos que se repitiesen en las exploraciones solo serían considerados una vez.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En nuestras búsquedas bibliográficas, se obtuvieron 147 artículos en PubMed y 65 en Science Direct, lo que supone un total de 212. Tras una comprobación manual de coincidencias entre los resultados encontrados en cada una de las investigaciones bibliográficas según los términos y las bases de datos, se localizaron un total de 182 artículos ya que algunos de ellos se repetían en ambas fuentes. Como se puede ver en la Tabla 1, se observa que el mayor número de referencias se consigue con los términos discapacitado (disabled) y dieta, referido al grupo poblacional y a los hábitos alimentarios y estado nutricional de los sujetos respectivamente. Por otro

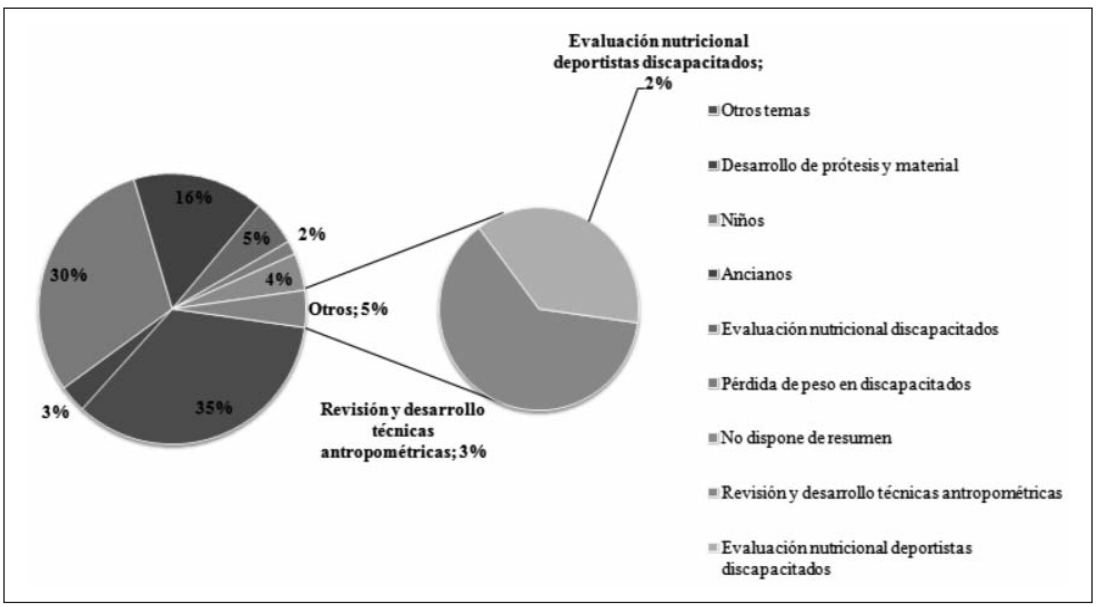
Tabla 1. Referencias encontradas en las búsquedas bibliográficas.

		PubMed Referencias encontradas	ScienceDirect Referencias encontradas
Paralímpicos	Evaluación nutricional	0	0
	Dieta	0	0
	Ingesta de alimentos	0	0
	Antropometría	0	0
Discapacitado (Disabled)	Evaluación nutricional	11	10
	Dieta	69	21
	Ingesta de alimentos	11	9
	Antropometría	11	9
Discapacitado (Handicapped)	Evaluación nutricional	2	3
	Dieta	37	11
	Ingesta de alimentos	4	2
	Antropometría	2	0
Total referencias en cada base de datos		147	65

lado, también podemos encontrar que las búsquedas en PubMed aportan un mayor número de resultados en los que poder centrar nuestras investigaciones frente a Science Direct, al menos, en este caso que nos ocupa.

Sin embargo, al estudiar más a fondo las referencias encontradas y comprobar si se cumplen los criterios de inclusión, se observa que la mayor parte de estos artículos no se ajustan al tema de este trabajo. Como se puede ver en la Figura 1, la distribución de las investigaciones según su temática es muy heterogénea, consiguiéndose el mayor número en otros temas diferentes al del estudio (N=63), 29 sobre diversos asuntos en personas mayores de 65 años, principalmente institucionalizados, y 55 en menores de 18 años. En menor medida, pero también fuera del objetivo de estudio de este trabajo, se hallaron 3 referencias sobre pérdida de peso en discapacitados, 10 sobre estado nutricional de personas discapacitadas y 6 para el estudio y desarrollo de prótesis y material para este grupo poblacional. Ocho de las referencias no disponían de texto ni resumen accesible por lo que tampoco pudieron considerarse dentro de los artículos seleccionados. Centrándonos en nuestro tema, solamente se podrían considerar 8 de las investigaciones encontradas, lo que supone un 4,4% de todas las consultadas y que se descarten 174. De estos 8 trabajos, 5 tratan sobre el desarrollo y revisión de técnicas antropométricas y 3 de ellos sobre el estado nutricional de deportistas discapacitados.

Figura 1. Clasificación de las referencias según su temática.



En las Tablas 2 y 3 se recoge un resumen de los resultados de las publicaciones encontradas.

Por un lado, los deportistas con discapacidad pueden estar realizando una ingesta deficitaria en energía total y desequilibrada en cuanto a la contribución de los macronutrientes, lo cual implicaría que estos sujetos podrían no alcanzar su máximo potencial. Además, también se han observado déficits de micronutrientes, como vitamina E y minerales como zinc y calcio, siendo este último un mineral muy importante para la salud de la masa ósea que, según el estudio de Ribeiro et al., 2005, se encontraba en menor densidad en las piernas de deportistas en silla de ruedas (4-6). Si bien, habría que tener en cuenta que se trata de una extremidad con ausencia de carga y ésta

Tabla 2. Resumen de los resultados de las publicaciones encontradas sobre estado nutricional en deportistas con discapacidad.

Tema	Nº de sujetos	Métodos	Resumen de resultados
Evaluación nutricional de deportistas discapacitados	10 (Hombres, atletas en silla de ruedas)	Encuesta dietética de 3 días por pesada de alimentos	La ingesta calórica media/día se encontraba por debajo de las recomendaciones (2138Kcal±473 vs 3500 Kcal) El reparto de la energía proveniente de los macronutrientes no presentó diferencias significativas con las recomendaciones (19,5% de P, 32,1% de L, 47,9% de HC) Las recomendaciones para micronutrientes se cumplían para casi todos excepto para vit.E y zinc(4)
	60 (Hombres, jugadores de baloncesto en silla de ruedas)	Mediciones antropométricas, DEXA, recordatorio de 24 horas de 3 días, análisis bioquímicos	La ingesta energética fue baja comparada con las recomendaciones, (DME: 24,89 vs 41,27 Kcal/Kg respectivamente; SP: 25,53 vs 43,25 Kcal/Kg respectivamente). El reparto de macronutrientes tendía a ser un poco elevado en lípidos en los sujetos con daño en la médula espinal (36,78%) La densidad ósea en las piernas fue baja y la masa grasa alta comparada con estudios de referencia. Los parámetros sanguíneos se encontraban dentro de la normalidad excepto el colesterol HDL, que se encontraba por debajo del rango marcado en el estudio (DME: 39±9; SP:120±36) (5)
	15 (Hombres, jugadores de fútbol con amputación)	Mediciones antropométricas, y recordatorio alimentario de 6 días autorrellenado por los participantes	Se observan diferencias en la composición corporal según el puesto en el campo de juego siendo los mediocampistas los más corpulentos El perfil de la energía proveniente de los macronutrientes era ligeramente alto en P (21%) y con una contribución de HC y de L del 50% y 29% respectivamente. Las ingestas de vit. E y calcio eran menores a las recomendadas (6)

P: Proteína; L: Lípidos; HC: Hidratos de carbono; DME: Discapacidad por daño en la médula espinal; SP: Discapacidad por secuelas de Poliomielitis.

una razón que contribuya a una menor densidad ósea. Por otro lado, el problema subyacente puede estar en la base de todos estos estudios ya que en todos los casos se utilizan fórmulas diseñadas para deportistas y poblaciones no discapacitadas, en cuyo caso vale la pena preguntarse si estos métodos son adecuados para personas y deportistas con algún grado de discapacidad o si por el contrario, se plantea necesario para el trabajo con estos grupos desarrollar correcciones de ecuaciones más adecuadas a estos sujetos.

En cuanto al apartado referido a las investigaciones sobre el desarrollo y la revisión de técnicas antropométricas, tampoco se obtiene demasiada información aplicable al trabajo diario con este grupo de deportistas. Dos de las referencias encontradas utilizan equipos de laboratorio y de un alto coste que no presentan una aplicabilidad práctica para el trabajo de campo o para su uso diario en las consultas de profesionales relacionados con el deporte y la nutrición (8,11). En este sentido, igual que se indicaba con los consumos energéticos y las recomendaciones de ingesta de nutrientes, se echan en falta correcciones para las fórmulas

Tabla 3. Resumen de los resultados de las publicaciones encontradas sobre antropometría para personas con discapacidad.

Tema	Nº de sujetos	Métodos	Resumen de resultados
Revisión y desarrollo de técnicas antropométricas	16 (Hombres, deportistas en silla de ruedas)	Exploración física completa incluyendo antropometría	Muchas de las variables fisiológicas estudiadas en los sujetos australianos, tanto en reposo como durante el ejercicio, son similares a las encontradas en otros deportistas discapacitados (7)
	9 (5 Hombres y 4 Mujeres, población general)	Estudio de extremidades inferiores con escáner de 3D	Método nuevo para valorar tanto el volumen como composición de las extremidades inferiores, aplicable en discapacitados con una plataforma modificada. Aplicable a brazos pero no a tronco (8)
	100 (45 Hombres y 55 Mujeres, población general incluyendo discapacidad pero no deportistas)	Antropometría	Se desarrolla una base de datos con información sobre antropometría y hábitos y estilos de vida (9)
	58 (42 Hombres y 16 Mujeres, con discapacidad pero no deportista)	Antropometría, hábitos alimentarios y estado global de bienestar	El cálculo del IMC en sujetos con amputaciones en las piernas puede ser complicado debido a los reajustes necesarios, de manera que las mediciones del miembro superior pueden ser indicadores del estado nutricional, más útiles en estos sujetos (10)
	48 (17 Hombres y 31 Mujeres, población general incluyendo discapacidad pero no deportistas)	Antropometría y escáner 3D	Actualmente, es necesaria una mayor investigación en el uso de escáner 3D ya que esta técnica no es capaz de capturar todos los datos de las extremidades del sujeto. Además es necesario adaptar los escáneres para el acceso de personas discapacitadas (11)

(IMC: Índice de Masa Corporal.)

actuales de antropometría o el desarrollo de unas nuevas, de manera que con un conjunto de mediciones antropométricas, fáciles, reproducibles y baratas pueda ser valorado el estado del sujeto así como poder valorar la composición de estos en aras de una mejora de su rendimiento deportivo así como de su propia salud. El trabajo de Miller et al., 2008, presenta una aproximación a esta idea estudiando las mediciones y ecuaciones utilizadas en el brazo para poder valorar el estado nutricional en aquellos individuos que presentan amputaciones en extremidades inferiores (10). De esta manera, la valoración nutricional de estas personas se puede hacer de forma rápida, precisa y en cualquier lugar donde sea necesario, ya sea en la consulta, en el laboratorio o en el propio lugar de entrenamiento.

CONCLUSIONES

Aunque la alimentación e hidratación de los deportistas es un factor muy importante dentro de su preparación (1), no existen apenas publicaciones sobre la alimentación e hidratación de los deportistas con discapacidad, a pesar de sus diferencias morfofisiológicas así como las posibles dificultades que pueden presentárseles a la hora de conseguir, preparar y consumir los alimentos. Las búsquedas bibliográficas en estas dos bases de datos proporcionaron en un principio

una gran cantidad de resultados que sin embargo, al ir depurando, quedaron reducidos a 3 artículos sobre alimentación en este grupo poblacional y 5 referencias sobre técnicas antropométricas válidas para población con discapacidad.

El estudio de la alimentación y la nutrición de los deportistas de élite discapacitados, es un campo de la investigación en el área de la "Alimentación y Deporte" que necesita de un gran desarrollo y apoyo, teniendo en cuenta que España es uno de los países con un medallero más importante en este grupo de deportistas, habiendo obtenido el puesto 17 de 75 en los últimos Juegos Paralímpicos de Londres 2012, el puesto 10 de 76 en los Juegos de Pekín de 2008 y en el puesto 7 de 63 en los Juegos de Atenas 2004 y que posee unos de los deportistas paralímpicos de más alto nivel, como Enhamed Enhamed, con 3 récords del Mundo, 1 Paralímpico y 2 Europeos o el de Teresa Perales, con el mayor número de medallas paralímpicas de la historia de estos juegos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Position of Dietitians of Canada, the American Dietetic Association, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and athletic performance. Can J Diet Prac Res. 2000; 61: 176-92.
2. Lukaski HC. Vitamin and mineral status: Effects on physical performance. Nutrition. 2004; 20: 632-44.
3. Manore MM. Effect of physical activity on thiamine, riboflavin, and vitamin B-6 requirements. Am J Clin Nut. 2000; 72(suppl): S598-606.
4. Potvin A, Nadon R, Royer D, Farrar D. Profil alimentaire d'athlètes d'élite en fauteuil roulant. Science & Sports. 1996; 11: 152-6.
5. Ribeiro SML, da Silva RC, de Castro IA, Tirapegui J. Assessment of nutritional status of active handicapped individuals. Nutrition Research. 2005; 25: 239-49.
6. Innocencio da Silva Gomes A, Ribeiro BG, Soares EA. Nutritional profile of the Brazilian Amputee Soccer Team during the precompetition period for the world championship. Nutrition. 2006; 22: 989-95.
7. Gass GC, Camp EM. Physiological characteristics of trained Australian paraplegic and tetraplegic subjects. Med Sci Sports. 1979; 11(3): 256-9.
8. Norton J, Donaldson N, Dekker L. 3D whole body scanning to determine mass properties of legs. J Biomech. 2002; 35: 81-6.
9. Gyi DE, Sims RE, Porter JM, Marshall R, Case K. Representing older and disabled people in virtual user trials: data collection methods. Appl Ergon. 2004; 35: 443-51.
10. Miller M, Wong WK, Wu J, Cavenett S, Daniels L, Crotty M. Upper-arm Antrhopometry: An alternative indicator of nutritional health to Body Mass Index in unilateral lower– extremity amputees? Arch Phys Med Rehabil. 2008; 89: 2031-3.
11. Sims RE, Marshall R, Gyi DE, Summerskill SJ, Case K. Collection of Anthropometry from older and physically impaired persons: Traditional methods versus TC^2 3-D body scanner. International Journal of Industrial Ergonomics. 2012; 42: 65-72.

Recomendaciones para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Sistema de SCORE y guías europeas

Martínez Villaescusa, M.
Valverde Leiva, S.
López Montes, A.
Azaña Rodríguez, A.
García, C.; Renda, A.

Recomendaciones para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Sistema de SCORE y guías europeas

Martínez Villaescusa, M.[1]; Valverde Leiva, S.; López Montes, A.[1]; Azaña Rodríguez, A.[1]; García, C.; Renda, A.

1 Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario de Albacete.

INTRODUCCION

En el año 2003 se publican las III Recomendaciones Europeas de Prevenciòn Cardiovascular que en lugar de utilizar el riesgo coronario derivado del estudio de Framingham emplean el riesgo de muerte cardiovascular obtenido del proyecto Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) (1,2). Las guìas anteriores también pretendían reflejar el hecho de que la aterosclerosis puede afectar a cualquier parte del árbol vascular (3,4) estimando así el riesgo de muerte cardiovascular por enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica y otras enfermedades vasculares ateroscleróticas. Se elaboraron gráficos de riesgo basados en el estudio SCORE para países de bajo y alto riesgo, que tuvieron gran aceptación en toda Europa. En la actualización de 2007 el cuarto Grupo de Trabajo Conjunto (GTC) reflejaba el consenso de nueve sociedades científicas, con la adhesión al grupo de la Iniciativa Europea contra el ICTUS. Entre las novedades de dicha edición se incluía una mayor aportación de la medicina general y de la enfermería cardiovascular; además, se otorgaba más importancia a los consejos sobre el estilo de vida y se revisó la estimación del riesgo CV en los jóvenes mediante un gráfico de riesgo relativo basado en el estudio SCORE. La actualización del 2012 de la Guía de Practica Clínica elaborada por el quinto GTC, se diferencia de la anterior en que dedica más atención a nuevos conocimientos científicos. El uso de sistemas de gradación de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y del Sistema de Valoración, Desarrollo y Evaluación para la Gradación de Recomendaciones (GRADE), permite elaborar más recomendaciones basadas en la evidencia y adaptadas a las necesidades de la práctica clínica (5). En esta guía hay novedades importantes, especialmente en el tratamiento antitrombótico y el control glucémico y antihipertensivo. A diferencia de la guia de 2007, el grupo de trabajo ha decidido utilizar ambos métodos de forma que los lectores familiarizados con el método de la ESC y quienes prefieren el sistema GRADE, encontraran las recomendaciones en estas tablas combinadas.

Correspondencia: María Martínez Villaescusa. mariamvillaescusa@yahoo.es

¿QUE ES LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

La enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica es un trastorno crónico que se desarrolla de manera insidiosa a lo largo de la vida y suele estar avanzada cuando aparecen los síntomas. Es una de las principales causas de muerte prematura en Europa a pesar de que la mortalidad CV ha disminuido considerablemente en las últimas décadas en muchos países europeos. La ECV está fuertemente relacionada con el estilo de vida, especialmente con el consumo de tabaco, los hábitos alimentarios poco saludables, la inactividad física y el estrés psicosocial (6). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), con cambios adecuados del estilo de vida se podría prevenir más de tres cuartas partes de la mortalidad CV. La prevención de la ECV se define como una serie de acciones coordinadas, poblacionales e individuales, dirigidas a erradicar, eliminar o minimizar el impacto de las ECV y la discapacidad asociada a ellas. Los principios de la prevención están basados en estudios de epidemiología cardiovascular y en la medicina basada en la evidencia (7). La prevención reduce las desigualdades sanitarias, previene otras enfermedades además de la ECV y ahorra costes al reducir la mortalidad, los eventos, su tratamiento y la pérdida de productividad (8). Algunos autores sugieren incluso el inicio de la prevención desde antes del nacimiento.

Las características esenciales de una población sana son (9):

- No fumar.
- Actividad física adecuada: como mínimo 30 min 5 días a la semana.
- Hábitos alimentarios saludables.
- Evitar el sobrepeso.
- Presión arterial < 140/90 mmHg.
- Colesterol < 5 mmol/l (190 mg/dl).
- Metabolismo normal de la glucosa.
- Evitar el estrés excesivo.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN

Las guías de práctica clínica de calidad son una herramienta importante para mejorar la atención sanitaria y, por lo tanto, la evolución de los pacientes (10). Las guías basadas en evidencia fiable tienen más probabilidades de implementarse en la práctica clínica (11). Una novedad importante relativa a la revisión de la calidad de la evidencia y la elaboración de recomendaciones es el uso combinado del método de evaluación recomendado por la ESC y el sistema de clasificación GRADE (12). La introducción del sistema GRADE se debe a que utiliza un proceso transparente y riguroso de evaluación de la calidad de la evidencia en lo que se refiere a si futuras investigaciones pueden o no cambiar la confianza en la estimación de los efectos de la intervención o la precisión del diagnóstico (13).

ESTRATEGIAS Y ESTIMACION DEL RIESGO. SISTEMA SCORE.

Fomentar el uso de la estimación de riesgo total como herramienta fundamental para el manejo del paciente ha sido un elemento clave de las guías de práctica clínica desde su primera edición (14). Este enfoque basado en el principio de que el individuo es tratado por el médico como un ser integral (no como factores de riesgo específicos), cuyo riesgo CV normalmente refleja el efecto combinado de varios factores que pueden interactuar y/o tener efecto multiplicador. En el contexto de estas guías, el riesgo CV se refiere a la probabilidad que una persona tiene de sufrir un evento aterosclerótico CV durante un plazo definido. El “riesgo total” implica una esti-

mación del riesgo basada en los efectos de los factores de riesgo más importantes: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial y concentraciones lipídicas. Ante las limitaciones de las tablas de riesgo utilizadas en las guías publicadas anteriormente, como señaló el cuarto CTG sobre prevención (15) se concluye con la recomendación de usar el sistema SCORE. Las tablas de riesgo, como las del sistema SCORE, facilitan la estimación del riesgo en personas aparentemente sanas. Los pacientes que han tenido un evento clínico, como un síndrome coronario agudo (SCA) o un ictus, son automáticamente candidatos a evaluación y manejo intensivo de los factores de riesgo (Figuras 1 y 2).

Figura 1. Tabla del sistema SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) mortal en poblaciones con bajo riesgo cardiovascular basado en los siguientes factores:edad, sexo, tabaquismo, presión sistólica y colesterol total. Hay que señalar que el riesgo total de eventos cardiovasculares (mortales + no mortales) será aproximadamente 3 veces mayor que los valores dados. Los países de bajo riesgo cardiovascular son Andorra, Austria, Bélgica, Chipre, Dinamarca, Eslovenia, España, Finlandia, Francia, Alemania,Grecia, Irlanda, Islandia, Israel, Italia, Luxemburgo, Malta, Mónaco, Noruega, Países Bajos, Portugal, Reino Unido, San Marino, Suecia y Suiza.

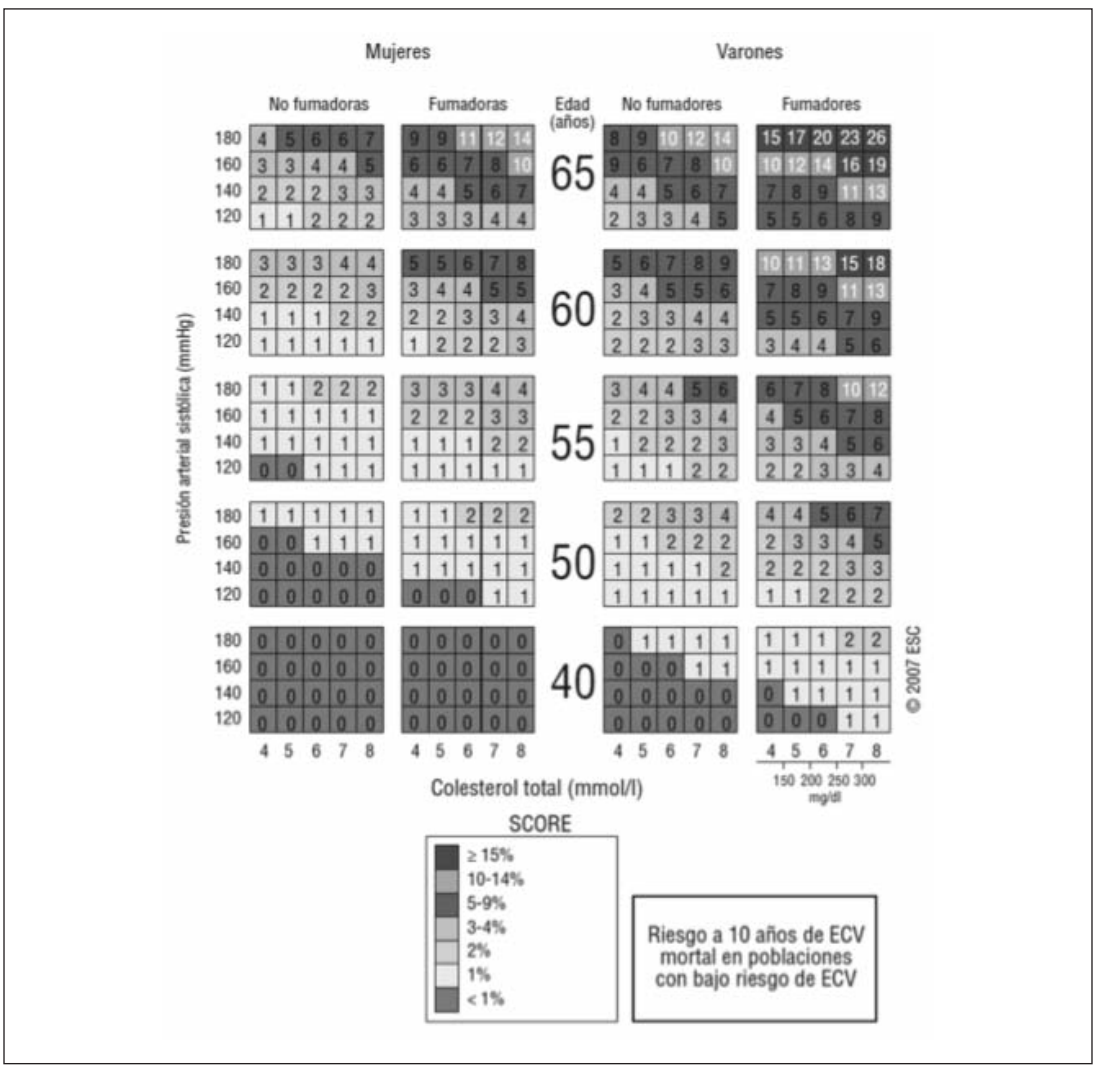
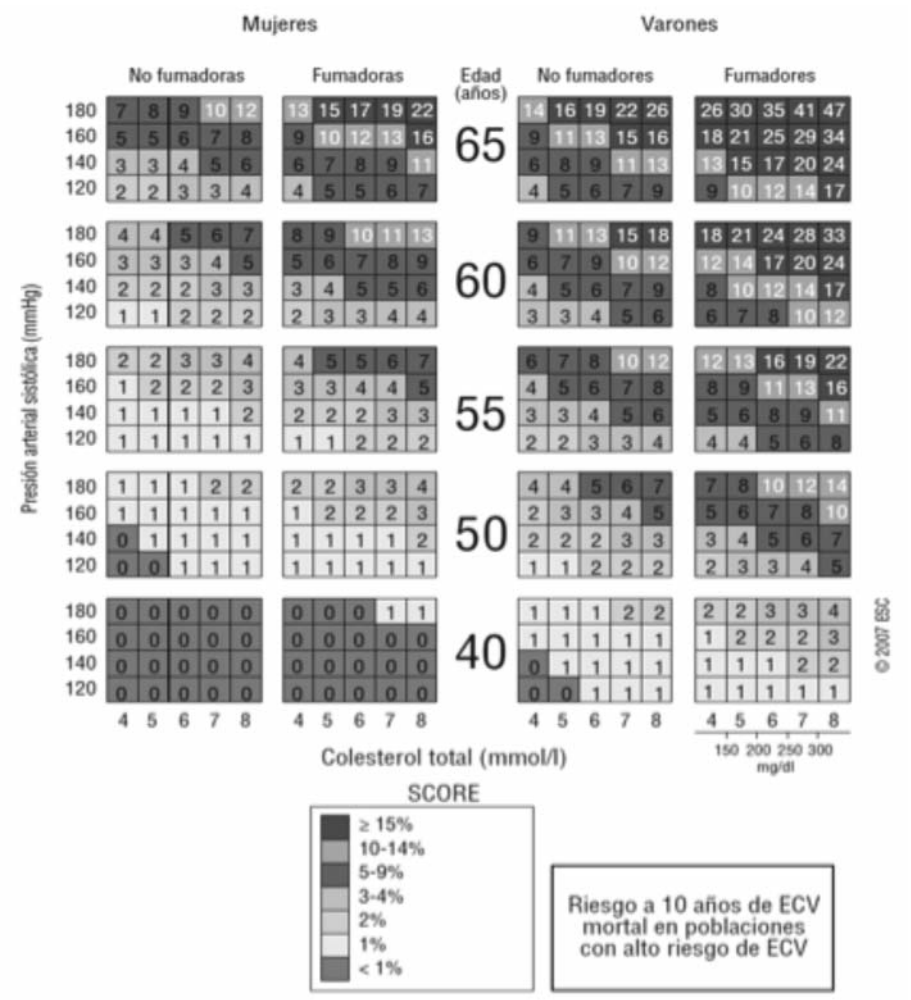
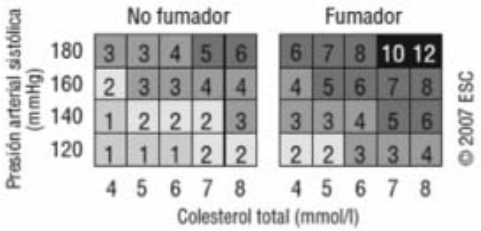


Figura 2. Tabla del sistema SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) mortal en poblaciones con alto riesgo cardiovascular basado en los siguientes factores: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol total. Los países de alto riesgo CV son todos los que no aparecen listados en la tabla de bajo riesgo (fig. 4). Entre ellos, algunos países tienen riesgo muy elevado, y la tabla de alto riesgo podría subestimar el riesgo. Los países de riesgo muy alto son: Armenia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bulgaria,Georgia, Kazajstán, Kirguistán, Letonia, Lituania, Macedonia, Moldavia, Rusia, Ucrania y Uzbekistán.



El sistema SCORE estima el riesgo a diez años de un primer evento aterosclerótico mortal, como infarto, ictus, aneurisma de aorta y otros. La elección de ECV en lugar de eventos totales fue deliberada pese a no estar totalmente aceptado. Desde que se formaron las cohortes utilizadas en el sistema SCORE han aparecido importantes cambios en las pruebas diagnósticas y en los tratamientos. La nueva tabla de riesgo relativo ayuda a ilustrar como una persona joven con un riesgo absoluto bajo puede tener un riesgo relativo considerablemente alto (figura 3).

Figura 3. Tabla de riesgo relativo para la mortalidad a 10 años. Conversión del colesterol en mmol/l a mg/dl: 8 = 310; 7 = 270; 6 = 230; 5 = 190; 4 = 155.



FACTORES DE RCV

En el sistema SCORE la historia familiar se contabiliza de modo bastante rudimentario y probablemente esté subestimada. La historia familiar es una combinación variable de factores genéticos y ambientales compartidos. La evidencia indica que existe una alta probabilidad de heredar factores de riesgo.

Las mujeres y las personas mayores deben ser incluidas en las estimaciones del riesgo CV del mismo modo que otros grupos de población para determinar la necesidad de tratamientos específicos (16, 17). El aumento de la edad y ser varón aumenta el RCV y son características "fijas" utilizadas para estratificar el riesgo (18). La utilización de estas tablas tiene algunas limitaciones en este aspecto, pues la edad puede llevar a una inadecuada interpretación del riesgo. De hecho, se da mucha importancia al riesgo relativo frente al riesgo absoluto, para evitar el infratratamiento de mujeres y jóvenes o el sobretratameinto de ancianos (19).

En cuanto a los factores de riesgo psicosociales, un estatus socioeconómico bajo, la carencia de apoyo social, el esteres en el trabajo y la vida familiar, la depresión, la ansiedad, la hostilidad y la personalidad tipo D contribuyen tanto al RCV como al empeoramiento de la evolución clínica y del pronóstico de la ECV. Se deben valorar los factores psicosociales mediante una entrevista o un cuestionario estandarizado. Y se debe considerar un manejo clínico individualizado para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de enfermedad coronaria (20,21).

Se establecen nuevos biomarcadores de riesgo que tienen un valor adicional limitado en la estimación del RCV mediante el algoritmo SCORE; y queda reducido a pacientes con riesgo moderado para reclasificarlos a un riesgo superior con una recomendación débil (II b B, GRADE débil).

Las técnicas de imagen en la prevención de la ECV pueden ser relevantes en la estimación del RCV en individuos con riesgo moderado. Todavía tiene escasa aplicación práctica, ya que la mayoría son demasiado caras para el cribado general de la ECV.

RECOMENDACIONES RELATIVAS A OTRAS ENFERMEDADES CON AUMENTO DE RIESGO DE ECV

En pacientes con enfermedad renal crónica, se debe prestar la misma atención que en los pacientes de riesgo muy alto (22,23).

Las personas con SAOS deben ser sometidas a un examen médico que incluya estratificación y manejo del riesgo (24,25).

Todos los varones con disfunción eréctil deben ser sometidos a un examen médico que incluya la estimación y manejo del riesgo (26).

La vacuna contra la gripe se asocia a una reducción coste-efectiva de eventos clínicos (27). Se recomienda la vacunación anual contra la gripe para pacientes con ECV establecida (28).

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CV

Estilo de vida

El " estilo de vida" se basa normalmente en modelos de comportamientos largamente establecidos. Estos modelos se forjan durante la infancia y adolescencia por la interacción de factores ambientales y genéticos, y se mantienen o se promueven por el entorno social del individuo en la edad adulta. Una mayor conciencia sobre estos factores facilita la empatía y aumenta la capacidad para ofrecer consejos (simples y explícitos), de modo que facilita los cambios en el comportamiento. Los métodos cognitivos de comportamiento son efectivos para ayudar a las personas a adoptar un estilo de vida saludable y son un elemento fundamental de las intervenciones dirigidas al cambio en el estilo de vida. No obstante, la evidencia para determinar cuáles son las intervenciones más efectivas en grupos específicos de población es escasa.

Tabaquismo

El tabaquismo es una causa establecida en numerosas enfermedades. Se asocia a un aumento del riesgo de todos los tipos de ECV. Según la estimación del sistema SCORE el riesgo de eventos CV mortales a diez años se multiplica por dos en los fumadores. Sin embargo, mientras que el riesgo relativo de IAM en fumadores mayores de 60 años es del doble, el riesgo relativo de los fumadores menores de 50 años es 5 veces más alto que en los no fumadores (29, 30).

El cambio de comportamiento respecto al tabaquismo es vital para lograr una mejor salud CV. Las intervenciones sobre el comportamiento, individuales y en grupo son efectivas para ayudar a los fumadores a dejar de fumar (31).

El uso de estrategias eficientes, seguras y coste-efectivas ayuda al abandono del tabaquismo.

Nutrición

Las características de una dieta saludable son:

- La ingesta de ácidos grasos saturados deber llegar a ser < 10% de la ingesta total de energía sustituyéndolos por ácidos grasos poliinsaturados.
- Ácidos grasos trans- insaturados: la menor cantidad posible, preferiblemente no ingerir en alimentos procesados y < 1% de la ingesta total de energía de contenidos en alimentos naturales.
- Sal < 5 g/día.
- 30-45 g/día de fibra de productos integrales, frutas y verduras.
- 200 g/día de fruta (2-3 raciones).
- 200 g/día de verduras (2-3 raciones).
- Pescado como mínimo dos veces a la semana, una de ellas pescado azul.
- El consumo de bebidas alcohólicas debe limitarse a 2 copas al día (20 g/día de alcohol) los varones y una copa al día (10 g/día de alcohol) las mujeres.

La ingesta calórica debe limitarse a la cantidad de calorías necesarias para mantener o conseguir un peso saludable (IMC < 25). Por lo general, cuando se siguen las pautas de una dieta saludable no son necesarios suplementos dietéticos. Los hábitos en la alimentación influyen en el riesgo CV, bien por su efecto en factores de riesgo como el colesterol sérico, la presión arterial, el peso y la DM bien mediante un efecto independiente de estos factores de riesgo. Una dieta

saludable también reduce el riesgo de otras enfermedades crónica. La mayor parte de la evidencia sobre la relación entre la nutrición y la ECV deriva de estudios observacionales. El impacto de la dieta puede estudiarse a diferentes niveles y además aumenta el interés en modelos dietéticos, y la dieta mediterránea es la más estudiada.

Debe recomendarse una dieta saludable como parte fundamental de la prevención de la ECV (32,33). Una reciente publicación del EHN incluye una extensa revisión sobre dieta y ECV (34). El mayor reto en la prevención de la ECV mediante la dieta es desarrollar estrategias más efectivas para conseguir que la población cambie su dieta (tanto cuantitativa como cualitativamente) y mantenga una dieta saludable y un peso normal.

Actividad física

La actividad física regular y ejercicio aeróbico se relacionan con un riesgo reducido de eventos coronarios mortales y no mortales en individuos sanos (35), individuos con factores de riesgo coronarios (36) y pacientes cardiacos de distintos grupos de edad. El estilo de vida sedentario es uno de los principales factores de RECV y el aumento de la prevalencia de la obesidad se asocia a la vida sedentaria (37).

Peso corporal

El sobrepeso y la obesidad se asocian con riesgo de muerte de ECV (38). La obesidad se está convirtiendo en una epidemia mundial tanto en niños como en adultos (39). Para las personas con sobrepeso y obesidad, la reducción de peso está recomendada y se asocia a efectos favorables en la PA y la dislipemia que pueden resultar en menor incidencia de ECV (40).

Presión arterial

La PA elevada es un importante FR de ECV, IC, enfermedad cerebrovascular, EAP, insuficiencia renal y FA (41). Para la estratificación del riesgo en la HTA, además de contemplar los valores de PA hay que valorar el riesgo CV total, que se valora mediante la historia clínica, la exploración física y pruebas de laboratorio y la idoneidad de instaurar o no tratamiento farmacológico. La estratificación del riesgo mediante las tablas SCORE es un requisito mínimo ante todo paciente hipertenso.

DM tipo II

La ECV es la mayor causa de morbimortalidad en diabéticos. El control intensivo de la HTA y la reducción de las concentraciones de colesterol reducen el riesgo de eventos CV, y hay evidencia concluyente de que un control glucémico adecuado reduce significativamente el riesgo de complicaciones diabéticas microvasculares. La evidencia para las recomendaciones actuales sobre la prevención de la ECV en la DM muestran que, a excepción del manejo de la glucosa la prevención de la ECV sigue los mismos principios generales aplicados a los personas sin DM. Es importante establecer una estrategia terapéutica multifactorial para reducir la PA y las concentraciones de colesterol total y c LDL. El típico paciente diabético tiene múltiples FRCV y se debe tratar a cada uno de ellos según las recomendaciones de las guías actuales. Suele ser necesario un tratamiento farmacológico combinado para alcanzar los objetivos terapeúticos.

Lípidos

Las concentraciones elevadas de colesterol y c LDL están entre los más importantes FRECV. Estudios genéticos y patológicos así como estudios de observación y de intervención, han esta-

blecido el papel decisivo de la dislipemia, especialmente el de la hipercolesterolemia, en el desarrollo de la ECV. Las guías son claras en tres aspectos: el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es un FRCV primordial, los valores altos de triglicéridos y bajos de cHDL son FRCV independientes y las estatinas han mostrado efecto beneficioso en el pronóstico de la ECV. Se recomienda medir el cLDL y se aportan recomendaciones claras para diferentes cifras de cLDL en situaciones de RCV distintas (todas ellas GRADE fuerte). En este contexto, la utilidad práctica del cHDL no está establecida y no se indican cifras objetivo. Se reconoce otra vez la falta de evidencia sobre los efectos beneficiosos de alimentos funcionales con capacidad hipolipemiante y también la falta de evidencia pronóstica de la asociación de diferentes fármacos hipolipemiantes.

Antitrombóticos

El principal cambio respecto a las guías anteriores es que no se recomienda la aspirina en prevención primaria por el alto riesgo de sangrado.

CONCLUSIONES

La valoración del RCV mediante la utilización de las tablas de SCORE y los métodos de evaluación contemplados en las guías Europeas sobre prevención de la ECV, es una herramienta clave para orientar en el manejo del paciente, y es un instrumento de gran ayuda en la toma de decisiones, aunque es difícil establecer el umbral a partir del cual debe iniciarse la intervención. La implementación de estas guías debe incluirse entre las prioridades establecidas por las autoridades sanitarias y los organismos científicos y profesionales. La prevención es la clave, y el objetivo, mejorar la salud cardiovascular de toda la población. Las guías de práctica clínica y las recomendaciones deben asistir a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB, McGee D, Goordon T. A general Cardiovascular risk profile: the Framingham Study. Am J Cardiol 1976;38:46-51.
2. Expert panel on detection,evaluation,and treatment of High Blood Cholesterol in adults. Executive Summary of the third report of the national colesterol education program (NCEP). Expert panel on detection detection, evaluation,and treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.
3. De Backer G,Ambrosioni E, Borch-Johnsen K,Brotons C,Cifkova R, Dallongeville J,et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Forceof European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 1998;19:1434-503.
4. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen K, Burell G, Cifkova R, et al. Guias de practica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular:versión resumida Cuarto Grupo de trabajo Conjunto de la Sociedad Europea de Cardiologia y otras sociedades sobre la prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Practica Clinica (constituido por representates de nueve sociedades y expertos invitados). Rev Esp Cardiol 2008;61(1):1-49.
5. Quinto Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (constituido por representantes de nueve sociedades y expertos invitados).Desarrollada con la contribución especial de la Sociedad Europea de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular (EACPR) Guía eu-

BIBLIOGRAFÍA

ropea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). Rev Esp Cardiol 2012;65(10):937.e1-e66.

6. World Health Organization. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2002. Report No. 916.
7. Last JM, editor. A Dictionary of Epidemiology. 4.a ed. New York: Oxford University Press; 2001.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prevention of Cardiovascular Disease: Costing Report. 2010. NICE Public Health Guidance 25. Disponible en: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13024/49325/49325.pdf.
9. O'Kelly S, Ryden L. The political power of heart doctors: with the European Heart Health Charter towards a European policy on cardiovascular disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009;16 Suppl 2:S58-60.
10. Woolf SH, Dickey LL. Differing perspectives on preventive care guidelines: a new look at the mammography controversy. Am J Prev Med. 1999;17:260-8.
11. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. BMJ. 1998;317:858-61.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence strength of recommendations. BMJ. 2008;336:924-6.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is 'quality of evidence' and why is it important to clinicians? BMJ. 2008; 336:995-8.
14. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur Heart J. 1994;15:1300-31.
15. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14 Suppl 2:S1-113.
16. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. Circulation. 1999;99:1165-72.
17. Rayner M, Allender S, Scarborough P. Cardiovascular disease in Europe. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009;16 Suppl 2:S43-7.
18. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003; 24:987-1003.
19. Grupo de Trabajo de la SEC sobre la Guía ESC 2012 de Prevención de Riesgo Cardiovascular: Isabel Diaz-Buschmann, Almudena Castro, Enrique Galve, Maria José Calero, Regina Dalmau, Gabriela Guzmán, Alberto Cordero, Lorenzo Fácila, Juan Quiles y Vicente Arrarte Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC sobre prevención de la enfermedad cardiovascular (versión 2012). Un informe del Grupo de Trabajo del Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol. 2012;65(10):869–873.
20. Rollman BL, Belnap BH, LeMenager MS, Mazumdar S, Houck PR, Counihan PJ, et al. Telephone-delivered collaborative care for treating post-CABG depression: a randomized controlled trial. JAMA. 2009;302:2095-103.
21. Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B, et al.Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. N Engl J Med. 2010;363: 2611-20.
22. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. Circulation. 2010;121:357-65.

BIBLIOGRAFÍA

23. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:685-96.

24. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. Circulation. 2010;122:352-60.

25. Ref 168 art 5 Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2007;50:1310-4.

26. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2011;171: 1797-803.

27. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. N Engl J Med. 2003;348:1322-32.

28. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of STSegment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2008;29:2909-45.

29. Edwards R. The problem of tobacco smoking. BMJ. 2004;328:217-9.

30. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. BMJ.1998;316:1043-7.

31. Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. Eur Heart J.2006;27:386-92.

32. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? Am J Clin Nutr. 2011;93:684-8.

33. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and metaanalysis. Am J Clin Nutr. 2010; 92:1189-96.

34. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe. Bruselas: European Heart Network; 2011.

35. Talbot LA, Morrell CH, Fleg JL, Metter EJ. Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Prev Med. 2007;45:169-76.

36. Richardson CR, Kriska AM, Lantz PM, Hayward RA. Physical activity and mortality across cardiovascular disease risk groups. Med Sci Sports Exerc. 2004;36:1923-9.

37. Fry J, Finley W. The prevalence and costs of obesity in the EU. Proc Nutr Soc. 2005;64:359-62.

38. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Bodymass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009;373:1083-96.

39. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity, cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. 2006;113:898-918.

40. Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, et al. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. N Engl J Med. 2011;364:719-29

41. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet. 1990;335:765-74.

Un estilo de vida saludable, un estilo de vida mediterráneo.

Descriptiva basal del estudio Evident

Colominas Garrido, R.
Puigdomenech, E.
Martin Cantera, C.
Recio Rodriguez, J. I.
Garcia-Ortiz, L.

Un estilo de vida saludable, un estilo de vida mediterráneo. Descriptiva basal del estudio Evident

Colominas Garrido, R.; Puigdomenech, E.; Martin Cantera, C.; Recio Rodriguez, J. I.; Garcia-Ortiz, L.

IDIAP Jordi Gol, CAP Passeig Sant Joan. Barcelona.

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la relación entre el cumplimiento de una dieta mediterránea (DM) y los parámetros asociados con perfil metabólico no aterogénico (At) en pacientes visitados en Atención Primaria (AP).

Material y métodos: Estudio multicéntrico descriptivo transversal. Descriptiva basal de los primeros 974 pacientes incluidos en el estudio Evident reclutados en 6 centros de AP de España mediante muestreo aleatorio sistemático. El cuestionario incluyó: medidas antropométricas, analítica, medidas de la actividad física y de la DM mediante cuestionario validado. Se realizo un análisis mediante regresión logística no condicional.

Resultados: Se hallaron diferencias entre pacientes con y sin cumplimiento de DM (36,5% y 63,5%, respectivamente) en las siguientes variables: edad media, índice de masa corporal y porcentaje de grasa corporal (PGC). Se halló que los pacientes con sobrepeso grado 2 y obesos cumplen menos la DM (OR ajustada 0.65 [IC95% 0.45-0.94], p=0.020 y OR ajustada 0.44 [IC95% 0.27-0.69], p<0.001 respectivamente), así como aquellos con un PGC límite y obesos (OR ajustada 0,95 [IC95% 0.92-0.85], p=0.003) y los pacientes con un riesgo elevado de circunferencia de cintura(CC) (OR ajustada 0.68 [IC95% 0.48-0.94], p=0.021).

Conclusiones: Se demuestra que los pacientes que siguen una DM tienen menos riesgo de obesidad. Así, es relevante la adopción de medidas preventivas relacionadas con nutrición y enfatizar el cumplimiento de la DM en AP.

PALABRAS CLAVE

Dieta mediterránea, Actividad Física (AF), Obesidad, Prevalencia.

Correspondencia: Ruben Colominas-Garrido. colominasruben@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Entre las causas principales de enfermedades no transmisibles, muchas de ellas relacionadas con la obesidad, se encuentran una alimentación poco saludable (1). La obesidad es una enfermedad crónica con una prevalencia creciente desde los años 60 (2), y en los últimos 10 años su prevalencia ha aumentado entre un 10 y un 40 por ciento en la mayoría de los países europeos (3) y con tendencias similares en los paises en vias de desarrollo (1).

En España el 53,7% de la población mayor de 18 años padece obesidad o sobrepeso y se prevé que estas cifras sigan en aumento (4). El incremento en la población es consecuencia directa de cambios en nuestro entorno laboral, el uso de transporte motorizado, algunas conductas sedentarias como ver la televisión, y un fácil acceso a alimentos ricos en calorías a un menor precio (5). Se ha estimado que la obesidad y las enfermedades relacionadas suponen un coste sanitario del 7% en España (6).

La dieta mediterránea se basa en un alto consumo de productos vegetales (frutas, verduras, legumbres, frutos secos), pan y otros cereales (trigo), aceite de oliva como grasa principal y consumo de vino en cantidades moderadas (7).

En la actualidad existe un progresivo abandono de esta pauta nutricional por la influencia de nuevos hábitos y costumbres alimentarias poco saludables, que ya está teniendo repercusiones en los países mediterráneos. La dieta se ha visto afectada por diversos factores, como las técnicas de conservación alimentaria, la incorporación de la mujer al mercado laboral, mayores ingresos económicos, esto ha supuesto un cambio tanto en la elección de los alimentos como en la forma de condimentarlos (8). Ha aumentado el consumo de carnes sobretodo de cerdo, por lo que el aporte de aceite ya no representa el mayor aporte de grasa en la dieta (9). En las últimas 2 décadas España ha disminuido su adherencia a la dieta mediterránea, registrando un mayor aumento en el aporte de grasas, suponiendo actualmente el 40% y es el segundo país, después de Grecia, que más se ha alejado de la DM (10)(11).

Por ello y ante la situación actual, el objetivo del presente estudio fue analizar la prevalencia de sobrepeso y obesidad relacionádo con el estilo de vida mediterráneo.

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio ha sido evaluar la relación entre el cumplimiento de la DM y los parámetros asociados con perfil metabólico no aterogénico en pacientes atendidos en atención primaria.

SUJETOS Y MÉTODO

Estudio multicéntrico descriptivo transversal. El estudio se ha realizado en 6 centros de AP de España, de acuerdo con el previo protocolo publicado por el estudio EVIDENT (12).

Poblacion del estudio

La muestra del estudio ha sido de 974 con edades comprendidas entre 20 y 80 años, estos han sido seleccionados de forma aleatoria sistematica en 6 centros de salud españoles.

Los criterios de exclusión fueron:

- La negativa del paciente a participar en el estudio y no acudir a la sala donde se realizaban las pruebas.
- Patología aterosclerótica conocida coronaria o cerebrovascular.
- Insuficiencia cardiaca grado II.
- EPOC moderado o severo.

– Enfermedad músculo esquelética que limite la deambulación.
– Enfermedad respiratoria, renal o hepática avanzada.
– Enfermedad mental severa.
– Enfermedad oncológica en tratamiento diagnosticada en los últimos 5 años.
– Pacientes en situación terminal.
– Embarazo.

Todos los participantes estuvieron de acuerdo en su participación mediante la fiema de consentimiento informado, según las recomendaciones generales de la declaración de helsinki (13).

Medidas

La adherencia a la dieta mediterránea fue evaluada por un cuestionario validado de 14 preguntas (MEDAS) (14), es una adaptación de otro cuestionario previamente validado de 9 preguntas (15). El MEDAS fue utilizado por el grupo del estudio Predimed (16), y es una herramienta rápida para estimar la adherencia a la DM y puede ser útil el uso clínico. El cuestionario de 14 preguntas incluye 12 sobre consumo frecuente de alimentos y 2 sobre hábitos de la dieta mediterránea española. Cada pregunta esta puntuada del 1 al 0.

Medidas Antropométricas

Los pacientes se pesaron con ropa ligera y sin zapatos en 2 ocasiones utilizando una bascula homologada (Seca, 770, Hamburg, Germany) calibrada con una precisión de +-1kg. La altura fue medida por un sistema portable (seca 222 Hamburg, Germany) guardando el resultado en 2 ocasiones. El IMC fue calculado dividiendo el peso (kg) entre la talla (m2). Un valor superior a 30 era considerado obesidad. La circunferencia de cintura fue medida de la siguiente forma: Se localizaban los márgenes superiores de las crestas iliacas, y con la cinta medidora se envolvía el cuerpo desde este punto, paralelo al suelo, sin comprimir la piel. Una medida inferior a los 102 cm en hombres y a los 88 cm en mujeres era considerada normal (18). El PGC fue medido utilizando un medidor de grasa corporal (OMRON, modelo BF306).

Se reunieron a los 6 enfermeros investigadores y se les entrenó en como realizar adecuadamente todas las mediciones. Una detallada descripción de como los datos tenían que ser recogidos, como se tenían que realizar las medidas antropométricas y como se tenían que obtener los parámetros analíticos, fue publicado (12).

Análisis estadistico

Mediante regresión logística no condicional se analizaron los principales factores metabólicos no aterogénicos asociados al cumplimiento de la dieta mediterránea.

En primer lugar se ha realizado un análisis bivariado en el que se describe a la población, y en segundo lugar se utilizó una regresión logística para el cálculo de las Odds Ratios, las cuales se ajustaron por sexo y edad.

RESULTADOS

Se analizaron los datos de los primeros 974 usuarios del estudio Evident, con edades comprendidas entre 2 y 80 años, para los que se disponía todos los datos de interés. La edad media es de 54 años. El 41% son hombres y el 59% mujeres.

En cuanto al seguimiento de la dieta mediterránea el 36,5% de los usuarios siguen este tipo de pauta nutricional, mientras que el 63,5% no la siguen.

Tabla 1. Características sociodemográficas y medidas antropométricas de los participantes en el estudio EVIDENT en función de si siguen o no la dieta mediterránea.

	Total		No siguen dieta		Siguen dieta mediterránea		p valor
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Total	974	(100)	619	(63,5)	355	(36,5)	
Sexo							
Hombre	396	(40,7)	255	(41,2)	141	(39,7)	0,684[a]
Mujer	578	(59,3)	364	(58,8)	214	(60,3)	
Edad (años)							
Media ± DE	53,55 ± 13,81		52,11 ± 14,10		56,07 ± 12,92		**<0,001**[b]
IMC (kg/m^2)							
Media ± DE	26,88 ± 4,69		27,21 ± 4,78		26,29		**0,003**[b]
Peso insuficiente (<18,5)	11	(1,1)	6	(1,0)	5	(1,4)	**0,032**[c]
Normopeso (18,5-24,9)	328	(33,8)	197	(31,9)	131	(37,2)	
Sobrepeso grado I (25,0-26,9)	204	(21,0)	119	(19,3)	85	(24,3)	
Sobrepeso grado II (27,0-29,9)	232	(23,9)	155	(25,1)	77	(21,9)	
Obesidad tipo I (30,0-34,9)	137	(14,1)	101	(16,3)	36	(10,2)	
Obesidad tipo II (35,0-39,9)	44	(4,5)	28	(4,5)	16	(4,5)	
Obesidad tipo III (>40)	14	(1,4)	12	(1,9)	2	(0,6)	
Porcentaje grasa corporal							
Media ± DE	34,41 ± 7,64		34,80 ± 7,73		33,75 ± 7,46		**0,044**[b]
Infrapeso	10	(1,1)	7	(1,2)	3	(0,9)	**0,041**[a]
Normopeso	84	(9,0)	41	(7,0)	43	(12,5)	
Límite	107	(11,5)	70	(11,9)	37	(10,8)	
Obesidad	731	(78,4)	471	(80,0)	260	(75,8)	
Circumferencia cintura							
Media ± DE	92,81 ± 12,66		93,33 ± 12,84		91,90 ± 12,31		0,090[b]
Normal	362	(39,5)	229	(38,9)	133	(40,4)	0,623[a]
Riesgo	188	(20,5)	117	(19,9)	71	(21,6)	
Riesgo elevado	367	(40,0)	242	(41,2)	125	(38,0)	
Consumo tabaco							
No fumador	482	(49,5)	314	(50,8)	168	(47,3)	0,450[a]
Exfumador	208	(21,4)	125	(20,2)	83	(23,4)	
Fumador	283	(29,1)	179	(29,0)	104	(29,3)	
Media ± DE (nº cigarrillos)	10,39 ± 9,17		11,04 ± 10,08		9,39 ± 7,52		0,206[b]

DE: Desviación estándar. IMC: Índice de Masa Corporal.
a: Test exacto de Fisher (dos colas). b: Pearson chi square Test (dos colas). c: Test de la T de Student (dos colas).
Las categorías de IMC se han basado en las categorías propuestas por la OMS. Las categorías de porcentaje de grasa corporal y circunferencia cintura se han basado en las categorías propuestas por la SEEDO en el año 2000.

Tabla 1 continuación. Características sociodemográficas y medidas antropométricas de los participantes en el estudio EVIDENT en función de si siguen o no la dieta mediterránea.

	Total		No siguen dieta		Siguen dieta mediterránea		p valor
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Consumo alcohol							
Adecuado	891	(92,5)	563	(92,1)	328	(93,2)	0,612[a]
No adecuado	72	(7,5)	48	(7,9)	24	(6,8)	
Abstemio	469	(48,7)	327	(53,5)	142	(40,3)	**<0,001**[a]
Bajo riesgo	422	(43,8)	236	(38,6)	186	(52,8)	
Consumo peligroso	52	(5,4)	34	(5,6)	18	(5,2)	
Consumo de riesgo	20	(2,1)	14	(2,3)	6	(1,7)	
Nivel actividad física							
Sedentario	624	(64,1)	405	(65,4)	219	(61,7)	0,267[a]
Activo	350	(35,9)	214	(34,6)	136	(38,3)	

a: Test exacto de Fisher (dos colas).

Se hallaron diferencias entre pacientes con y sin cumplimiento de DM (36,5% y 63,5%, respectivamente) en las siguientes variables: edad media, índice de masa corporal y porcentaje de grasa corporal (PGC). Se halló que los pacientes con sobrepeso grado 2 y obesos cumplen menos la DM (OR ajustada 0.65 [IC95% 0.45-0.94], p=0.020 y OR ajustada 0.44 [IC95% 0.27-0.69], p<0.001 respectivamente).

Por otro lado los pacientes con un PGC límite y obesos también tienden a seguir menos la DM (OR ajustada 0,95 [IC95% 0.92-0.85], p=0.003).

Figura 1. Porcentaje de grasa corporal de los sujetos en función del seguimiento de la dieta mediterránea. Boxplot.

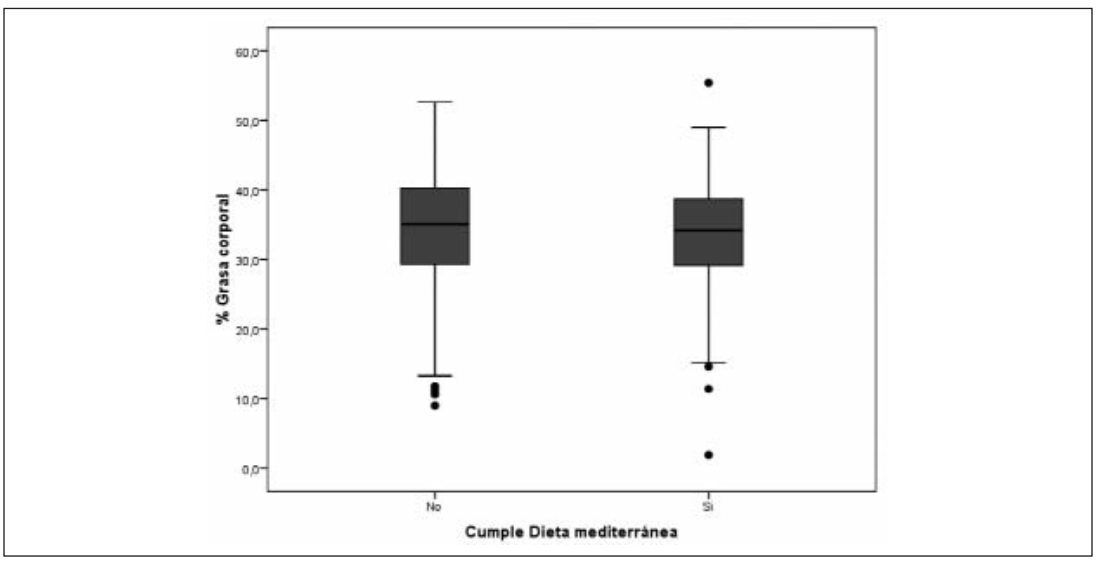


Tabla 2. Predictores de seguir la dieta mediterránea en los participantes en el estudio EVIDENT.

	Siguen dieta mediterránea						
	OR	**(95% CI)**	**P**		**OR**	**(95% CI)**	**P**
Sexo							
Mujer	1,00				1,00		
Hombre	0,94	(0,72-1,23)	0,651		0,86	(0,66-1,14)	0,303
IMC (kg/m^2)							
Normopeso (18,5-24,9)	1,00				1,00		
Sobrepeso grado I (25,0-26,9)	1,07	(0,75-1,53)	0,693		0,97	(0,67-1,40)	0,862
Sobrepeso grado II (27,0-29,9)	0,75	(0,52-1,06)	0,104		0,65	(0,45-0,94)	**0,020**
Obesidad tipo I (30,0-34,9)	0,54	(0,34-0,83)	0,005		0,44	(0,27-0,69)	**<0,001**
Obesidad tipo II (35,0-39,9)	0,86	(0,45-1,65)	0,649		0,76	(0,40-1,48)	0,762
Porcentaje grasa corporal							
Normopeso	1,00				1,00		
Límite	0,50	(0,28-0,90)	0,022		0,44	(0,24-0,80)	**0,008**
Obesidad	0,53	(0,33-0,83)	0,006		0,38	(0,23-0,61)	**<0,001**
Circumferencia cintura							
Normal	1,00				1,00		
Riesgo	1,04	(0,73-1,50)	0,813		0,89	(0,61-1,30)	0,553
Riesgo elevado	0,89	(0,65-1,20)	0,449		0,68	(0,48-0,94)	**0,021**
Actividad física							
Sedentario	1,00				1,00		
Activo	1,17	(0,90-1,54)	0,242		1,25	(0,95-1,66)	0,114

OR: *Odds Ratio*; 1,00 indica la categoría de referencia.
*OR ajustada por edad y sexo, excepto el sexo que sólo está ajustado por edad.
IMC: Índice de Masa Corporal.
Las categorías de IMC, porcentaje de grasa corporal y circunferencia cintura se han basado en las categorías propuestas por el Consenso SEEDO 2000 (SEEDO, 2000).
En la variable IMC no se han tenido en cuenta los dos grupos extremos (infrapeso y obesidad tipo III) debido al bajo número de sujetos en estas categorías.
En la variable porcentaje de grasa corporal no se ha tenido en cuenta el grupo de infrapeso debido al bajo número de sujetos en esta categoría.
En cursiva, valores de OR cuando la variable porcentaje de masa corporal se considera como continua.

Y por último los usuarios con un riesgo elevado de circunferencia de cintura tampoco se adhieren a la DM. (OR ajustada 0.68 [IC95% 0.48-0.94], p=0.021).

DISCUSIÓN

Existen numerosos estudios que evidencian la importancia que tiene la DM en relación con el sobrepeso, obesidad u otras enfermedades no transmisibles. En la mayoría de estudios que hemos revisado se ha valorado el grado de obesidad mediante el IMC. Aunque el IMC es un indicador de sobrepeso y obesidad válido y aceptado a nivel mundial, no proporciona una medida directa de la grasa corporal, ni precisa la existencia de obesidad central, el cual se relaciona con un mayor riesgo cardiovascular. Por ello en el presente estudio se ha incluido medidas de nivel de grasa total valorando el PGC (mediante impedanciómetro) y de obesidad central a partir de la medida de PA.

Figura 2. Porcentaje de sujetos que siguen o no la DM según su IMC. Diagrama de barras.

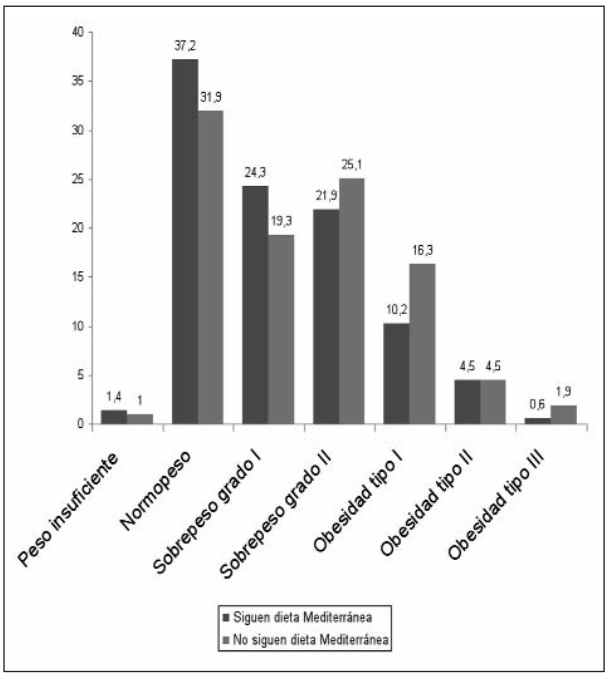
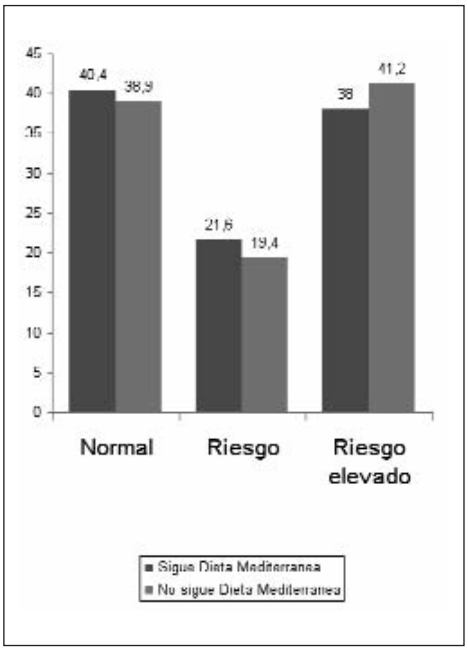


Figura 3. Porcentaje de sujetos que siguen o no la DM según su perímetro abdominal. Diagrama de barras.



Según bibliografía se precisan estudios bien diseñados, para determinar los beneficios de la DM en la prevención del incremento ponderal. Nuestro deseo es que este estudio contribuya en la causa (18).

Se demuestra que los pacientes que siguen una DM tienen un riesgo menor de padecer sobrepeso grado 2 y obesidad. Los datos hallados referentes al IMC corroboran los resultados de otros estudios (19).

Uno de los hallazgos que consideramos más importantes en el estudio, dado la escasa evidencia disponible es el hecho de que los valores de PGC han sido menores en los sujetos que seguían una dieta mediterránea.

Cabe destacar también el bajo índice de adherencia a la dieta mediterránea, el 36,5% la siguen, mientras que el 63,5% no la siguen. Esto no es de extrañar y los resultados de este trabajo coinciden con diferentes estudios al demostrar que el patrón alimentario de la población se aleja del modelo de dieta mediterránea tradicional (18).

Una de las limitaciones importantes que creemos que ha condicionado algunos de los resultados de este estudio ha sido la media de edad elevada, la cual es un reflejo de la población que utiliza los servicios de CAP con asiduidad. Esto puede haber sido clave en el hecho de que un alto índice de la muestra (mas del 70%) ha sido catalogada como Obesa en la prueba de PGC. La edad elevada esta correlacionada con una masa muscular baja.

Los datos de este estudio sugieren que es relevante la adopción de medidas preventivas relacionadas con nutrición en Atención Primaria, así los hábitos de vida saludable como seguir patrones de DM, pueden ser útiles en la lucha contra la obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Obesity and overweight. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Disponible en: http:www.who.int/topics/obesity/es. Consultado: 20 Julio 2013
2. Müllerová. Obesity prevention. Vnitr Lek. 2010; 56 (10): 1098-1102.
3. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. Branca F et al 2007. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/74746/E90711.pdf. Consultado 20 Julio 2013.
4. Encuesta Nacional de salud: ENSE 2011-2012. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm. Consultado: 23 Julio 2013.
5. Fernández-Vergel R, Peñarrubia-María MT, Rispau-Falgàs A, Espín-Martínez, A, Gonzalo-Miguel L;Pavón-Rodríguez F. ¿Seguimos realmente una dieta mediterránea? Aten Primaria 2006; 37 (3): 148-153.
6. Aranceta J, Serra LL, Foz M, Moreno B. Prevalencia de Obesidad en España. Med Clin (Barc) 2005;125(12): 460-466.
7. Estruch R et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. PREDIMED study. Ann Intern Med. 2006 Jul 4;145(1):1-11.
8. Schröder H, Elosua R, Vila J, Marti H, Covas MI, Marrugat J. Secular trends of obesity and cardiovascular risk factors in a Mediterranean population. Obesity 2007; 15: 557-562.
9. Buckland G, Bach A, Serra L. Eficacia de la dieta mediterránea en la prevención de obesidad. Una revisión blibliográfica. Revista Española de Obesidad 2008; 6 (6): 329-339.
10. GREP-AEDN. La Unesco Declara la dieta mediterránea patrimonio inmaterial de la humanidad. Disponible en: http://www.grep-aedn.es/newsletter/noviembre2010.htm. Consultado: 25 Septiembre 2013.
11. FAO. La población mediterránea abandona su dieta. Disponible en: http://www.fao.org/newsroom/es/news/2008/1000871/index.html. Consultado: 25 Setiembre 2013.
12. Garcia-Ortiz L, Recio-Rodriguez JI, Martin-Cantera C, Cabrejas-Sanchez A, Gomez-Arranz A, Gonzalez-Viejo N, Iturregui-San Nicolas E, Patino-Alonso MC, Gomez-Marcos MA: Physical exercise, fitness and dietary pattern and their relationship with circadian blood pressure pattern, augmentation index and endothelial dysfunction biological markers: EVIDENT study protocol. *BMC Public Health* 2010, 10:233.
13. World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997, 277(11):925-926.
14. Schroder H, Fito M, Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Lamuela-Raventos R, Ros E, Salaverria I, Fiol M *et al*: A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr* 2011, 141(6):1140-1145.
15. Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Serrano-Martinez M, Wright M, Gomez-Gracia E: Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr* 2004, 58(11):1550-1552.
16. Zazpe I, Sanchez-Tainta A, Estruch R, Lamuela-Raventos RM, Schroder H, Salas-Salvado J, Corella D, Fiol M, Gomez-Gracia E, Aros F *et al*: A large randomized individual and group intervention conducted by registered dietitians increased adherence to Mediterranean-type diets: the PREDIMED.
17. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S *et al*: 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007, 25(9):1751-1762.
18. Buckland G, Bach A, Serra L. Eficacia de la dieta mediterránea en la prevención de obesidad. Una revisión blibliográfica. Revista Española de Obesidad 2008; 6 (6): 329-339.
19. E. Rodríguez-Rodríguez, B. López-Plaza, A. M.ª López-Sobaler y R. M.ªOrtega. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos españoles. Nutr Hosp 2011; 26 (2): 355-363.

Conducta alimentaria en población institucionalizada con demencia

Sarabia Cobo, C. M.

Conducta alimentaria en población institucionalizada con demencia

Sarabia Cobo, C. M.

Universidad de Cantabria, Departamento de Enfermería.

RESUMEN

La demencia es una de las alteraciones neurológicas más frecuente en los ancianos siendo un motivo importante para la institucionalización. Las diferentes fases de la demencia ocasionan cambios importantes en la conducta del enfermo afectando de manera notoria a la conducta alimentaria. Es importante valorar periódicamente el estado de nutrición y el comportamiento alimentario.

Objetivos: Evaluación y valoración de la conducta alimentaria en pacientes con demencia en centros sociosanitarios.

Método: Estudio descriptivo, transversal realizado en tres centros sociosanitarios de Santander, Cantabria. Datos recogidos: Test Blandford, Sexo, Edad, Indice de Barthel e IMC.

Resultados: La población total fue de 72 pacientes, el 69,2% mujeres, con una edad media de 78,3. El 57,3% tenían demencia tipo Alzheimer. El 32,4% tenían un índice de dependencia alto, el 43,8% medio y el resto eran casi autónomos. La evaluación Blandford indicó: 49 % en etapa 2, 41,3% en etapa 3, 4,6 % en etapa 4 y % 5,1 en etapa 5. El tipo de alimentación que recibían era sólida (17%), semi-sólida (47,8%) y pasada (35,2%). El IMC fue de obesidad en un 13,4%, sobrepeso en un 57,6%, normopeso en un 19,4% y bajo peso en un 9,6%. Hubo correlación significativa ($p<0,005$) entre grado de dependencia y Blanford, y también entre Blanford y fase de demencia.

Conclusiones: La escala de Blandford resulta una herramienta diagnóstica sencilla que permite evaluar el grado de alteración alimentaria en adultos con demencia.

PALABRAS CLAVE

Demencia; nutrición; anciano; conducta alimentaria.

Correspondencia: Carmen M. Sarabia Cobo. carmen.sarabia@unican.es

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el último estudio de nutrición en el envejecimiento, indicó a la población anciana como un grupo vulnerable nutricionalmente debido a los cambios anatómicos y fisiológicos propios del proceso de envejecimiento[1].

Una de las enfermedades más frecuentes asociadas a la vejez es la demencia. La prevalencia global de demencia es estimada actualmente en 24 millones, y se prevé que esta cifra se doblará para el año 2040[2]. La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia primaria más frecuente, se caracteriza por un declive progresivo de las funciones cognitivas, irreversible y sin tratamiento actualmente. La EA presenta varias fases en las cuales el enfermo va aumentando su dependencia y necesidad de cuidados por parte de terceros. En la última fase la dependencia es absoluta para todas las necesidades, incluida la alimentación.

La prevalencia de malnutrición en nuestro país oscila entre un 3-15% entre las personas mayores que viven en su domicilio hasta porcentajes superiores al 60% en ancianos institucionalizados[3].

Las personas ancianas, por tanto, constituyen un colectivo vulnerable y frágil frente a la malnutrición hasta el punto de que ésta es considerada un síndrome geriátrico[4]. La EA es de por sí un factor de riesgo añadido para sufrir malnutrición por los síntomas que conlleva (apraxia, agnosia, alteraciones motoras, alteraciones del comportamiento, afectación grave de la memoria, afectación del centro regulador del apetito, etc)[5]. Diversos estudios indican que el estado nutricional de los pacientes institucionalizados con EA es peor que el de aquellos que, también institucionalizados y de la misma edad, no presentan demencia[5,6].

En estos pacientes es fundamental valorar periódicamente el estado nutricional porque siempre es mejor prevenir la malnutrición que tratarla. La adecuada valoración nutricional del enfermo con EA conlleva además de una historia y examen nutricional, la valoración del comportamiento alimentario.

El objetivo principal del presente estudio fue la evaluación y valoración de la conducta alimentaria en pacientes con demencia en centros sociosanitarios en Cantabria.

MÉTODO

Estudio descriptivo, transversal realizado en tres centros sociosanitarios para mayores de Santander, Cantabria.

Sujetos. Todos los residentes que presentasen demencia tipo Alzheimer, diagnosticada por un neurólogo, independientemente de la fase GDS (Global Deterioration Scale) en la que se encontrasen. Se obtuvo el consentimiento informado de los familiares responsables, así como del centro y la aprobación del estudio por parte del Comité de Ética de cada centro.

Variables recogidas y materiales. Sexo, Edad, el Indice de Barthel para medir dependencia, el Indice de Masa Corporal (IMC) y la escala Aversive Feeding Behaviour Inventory de Blandford para evaluar comportamiento alimentario.

El índice de Barthel es una de las escalas más empleadas para valorar dependencia física, valora 10 necesidades básicas (alimentarse, continencia, deambulación, vestido, etc). La puntuación oscila entre cero (total dependencia) y 100 (máxima autonomía).

El IMC requiere para su cálculo la medida del peso y de la talla, si bien es cierto que en personas mayores no es un índice de fiabilidad exacta hasta la fecha ha demostrado ser el mejor indicador. Se disponía de báscula para personas en silla de ruedas y movilidad reducida, tomándose tam-

bién en esas personas la última medida de talla en bipedestación que constaba en la historia clínica, debido a la dificultad para medir a algunas personas en fases avanzadas de la EA.

En cuanto a la escala Blanford, es una escala empleada en este tipo de pacientes para evaluar el comportamiento nutricional de manera más específica que otras como la escala Mini Nutritional Assessment (MNA), que requiere la colaboración del paciente, mientras que la escala Blanford requiere de observadores externos al paciente. La valoración de la escala permite identificar 5 estadios evolutivos:

- Estadio 1: Comportamiento resistente a la comida. Se enfadan, tiran la comida, se niegan a abrir la boca.
- Estadio2: Movimientos descoordinados, confusión, falta de reconocimiento de los alimentos.
- Estadio 3: Comportamiento selectivo. Mediante cambios cualitativos en la dieta se puede lograr que el paciente coma.
- Estadio 4. Falta de coordinación muscular oral en la deglución (disfagia). Hay una dependencia prácticamente total del paciente hacia el cuidador en el acto de comer.
- Estadio 5: Disfagia con compromiso del esófago, existe atragantamiento y riesgo de aspiración. Es la manifestación final de los trastornos de la alimentación. En este punto las técnicas de intervención ya no son válidas y se plantean alternativas a la alimentación oral como la alimentación artificial.

Todos los datos fueron recogidos por la misma investigadora.

El tratamiento estadístico de los datos se realizó con el software SPSS 15.5. Las variables se describieron como media (DS) y frecuencias. La normalidad de la distribución de las variables se evaluó con el test de Kolmogorov-Smirnov y la homogeneidad de las varianzas con la prueba de Levene. Para comparar la posible existencia de diferencias entre los sujetos de cada centro se empleó la t de Student. Y para llevar a cabo el estudio de posible relación entre el grado de dependencia y la escala Blanford, y entre esa escala y la fase de demencia, se usó Pearson (α= 5%).

RESULTADOS

Las características de la muestra aparecen en la Tabla 1. Participaron 72 sujetos. Se aprecia la predominancia del sexo femenino y un grado de dependencia medio y alto.

Tabla 1. Características de la muestra (n= 72).

Variables	Valor
Sexo	
Femenino	69,2%
Masculino	30,8%
Edad media	78,3
Grado de dependencia	
Alta	34,4%
Media	43,8%
Casi autónomos	21,8%

En cuanto al tipo de demencia más predominante fue la EA en un 57,3% de los casos. La EA puede dividirse en 4 fases, siendo la Fase I la fase más inicial de la enfermedad y la Fase IV la más avanzada. El 48% estaban en Fase II, el 38,3% en Fases III y el 13,7% en Fase IV. El perfil predominante en la muestra por tanto, es una mujer de 78 años, con EA, en fase II y un grado de dependencia moderado para las actividades básicas. Al analizar en el test de Barthel respecto a cuáles fueron las actividades con mayores puntuaciones en dependencia, medidas en frecuencias, encontramos que la Continencia (64), la Higiene (57), la Alimentación (54) y la Deambulación (51). En cuanto a la Alimentación en la escala Barthel los ítems y la puntuación a otorgar en esa necesidad son los que aparecen en la Figura 1.

Figura 1. Necesidad de Alimentación en la Escala Barthel.

1. ALIMENTACIÓN	Puntuación
a. Come por sí solo en una bandeja o en la mesa si alguien le coloca la comida a su alcance. Capaz de usar cualquier cubierto o ayuda técnica si precisa, cortar la carne, echar sal u otros condimentos, extender mantequilla, etc.	(10)
b. Es independiente para comer si se le prepara el plato, pero necesita ayuda para cortar la carne, abrir una caja de cartón con leche, abrir un tarro, etc. Para lo demás no es necesario la presencia de otra persona.	(8)
c. Capaz de comer por sí mismo con supervisión. Necesita ayudas en tares como echar la leche o azúcar en el café, echar sal, extender mantequilla, cambiar de plato u otras actividades de organización de la comida.	(5)
d. Puede usar algún cubierto, en general la cuchara, pero necesita que alguien le ayude activamente para comer.	(2)
e. Dependiente en todos los aspectos y necesita que alguien le alimente.	(0)

Tabla 2. Resultados para la escala Blanford y tipos de dieta según la consistencia (n=72).

Variables	Valor
EBS	
Etapa 1	0%
Etapa 2	49%
Etapa 3	41,3%
Etapa 4	4,6%
Etapa 5	5,1%
Consistencia dieta	
Sólida	17%
Semi sólida	47,8%
Pasada	35,2%

Las personas con dependencia media presentaban con más frecuencia el *ítem d* (87,8%) y las personas con dependencia alta el *ítem e* (68,2%).

En la Tabla 2 aparecen los resultados respecto a la escala Blanford así como el tipo de dieta (respecto a la consistencia) que tomaban las personas. Todos los sujetos requerían algún tipo de ayuda por parte de terceras personas incluso los más autónomos (cortar la carne, abrir un yogur, etc). Todos los sujetos comían por vía oral, no había portadores de sondas nasogástricas ni PEG, y no se administraba alimentación con jeringa, sino con cubiertos. El estadio más prevalente fue el 2, correspondiente a confusión, dificultad para reconocer los alimentos y cubiertos y descoordinación motora, seguido del estadio 3, de comportamientos selectivos, referente a la necesidad de cambiar de estrategias para que la persona accediese a comer (cambiar el orden de los platos, distraerles, recibir ayuda de una persona específica, etc). Los sujetos que presentaban estos estadios presentaban mayoritariamente un grado medio de dependencia mientras que los que tenían dependencia alta presentaban los estadios 4 y 5 correspondientes a disfagia, siendo personas en Fase IV de la EA.

Respecto al IMC se descartaron 3 sujetos por resultar imposible pesarles debido a su estado físico, por lo que en esta variable los datos son sobre n=69. De la muestra el 57,6% presentaban sobrepeso, el 19,4% normopeso, el 13,4% obesidad y el 9,6% bajo peso. Las personas con fase más avanzada de la EA y mayor grado de dependencia presentaban en un 61,3% bajo peso.

No se hallaron diferencias significativas comparando las muestras pertenecientes a cada uno de los tres centros ($t=98$, $p>0,05$). Los tres grupos presentaron una distribución normal y homogeneidad de las varianzas.

Se llevó a cabo un estudio de correlación para valorar si existía alguna relación significativa entre el grado de dependencia y la escala Blanford, resultando ésta significativa (Pearson= 124, p<0,05), de tal manera que los mayores grados de dependencia correspondían a los estadios 4 y 5. Así mismo la correlación fue significativa entre la escala Blanford y la fase de la EA: correlación significativa entre fases avanzadas de la enfermedad y estadios 4 y 5 (Pearson= 185, p<0,05). No obstante no se encontró correlación entre el IMC y la escala de Blanford.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio los resultados indican que parece existir una correlación significativa entre puntuaciones que indican disfagia y alteraciones en el comportamiento alimentario según la escala de Blanford, con fases avanzadas de demencia y grados altos de dependencia.

El estadio más prevalente en la Blanford fue el 2, con presencia de inatención, apraxia, agnosia para el reconocimiento de los alimentos, juegan con la comida, se distraen con facilidad. Esto puede dar lugar a que el cuidador no reconozca adecuadamente las señales de hambre ni las de saciedad, puesto que la persona es incapaz de trasmitirlo adecuadamente. Son por tanto pacientes muy vulnerables a la malnutrición tanto por exceso como por defecto, si sus cuidadores no son capaces de reconocer adecuadamente las señales de la enfermedad.

Estos resultados están en consonancia con otros estudios que indican que el estado nutricional es peor en sujetos con deterioro físico y cognitivo[3,5]. Se sabe que la relación entre estado funcional y cognitivo es recíproca, lo que hace determinante establecer evaluaciones periódicas del estado nutricional de las personas con demencia, que son más vulnerables cuanto más avanzada está la enfermedad. Esto también va relacionado con la importancia de establecer protocolos de detección precoz de alteraciones del comportamiento alimentario así como del adecuado entrenamiento del personal sanitario que trabaja en centros sociosanitarios con personas con demencia.

Los resultados hallados en cuanto a bajo peso en personas con fase avanzada de la EA también parecen coincidir con otros estudios en los que se hallaron correlaciones significativas entre demencia avanzado deterioro cognitivo y malnutrición por pérdida de peso importante[7]. Esto viene dado por la dificultad de la persona para cuidar de sí misma lo que sumado al deterioro físico causado por la enfermedad así como la presencia de otras enfermedades, dé lugar a dificultades para deglutir y absorber adecuadamente los nutrientes[8].

Las correlaciones significativas encontradas entre la EBS y el grado de dependencia y la fase de demencia parecen indicarnos que la escala de Blandford resulta una herramienta diagnóstica sencilla que permite evaluar el grado de alteración alimentaria en adultos con demencia. Parece resultar más indicada para la evaluación de este tipo de pacientes que otro tipo de escalas que requieren la colaboración de la persona o de los cuidadores. Lo que también ha sido sugerido en otros estudios similares a este[3,6,7].

Destacar por tanto que el paciente con demencia institucionalizado tiene riesgos importantes de sufrir malnutrición, que es necesario establecer protocolos de actuación destinados a evaluar periódicamente el estado nutricional y a tomar decisiones terapéuticas y que existen herramientas de fácil aplicación como la EBS, idóneas para pacientes que no pueden colaborar, y con dificultades para tomarles medidas antropométricas o contestar otras escalas más complejas.

AGRADECIMIENTOS

A los profesionales, familias y ancianos de los tres centros sociosanitarios de Santander que han colaborado de manera desinteresada en este estudio, especialmente a las Hermanitas de los Ancianos Desamparados, de la residencia Santa Lucía.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Keep fit for life. Meeting the nutricional needs of older persons. Geneva. 2002.
2. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. Nature Reviews Neurology. 2011. 7, 137-152
3. Camina Martín MA, Barrera S, Domínguez L, Couceiro C, de Mateo B y Redondo MP. Presencia de malnutrición y riesgo de malnutrición en ancianos institucionalizados con demencia en función del tipo y estadio evolutivo. Nutr Hosp. 2012; 27(2):434-440.
4. Gómez AE. Grandes síndromes Geriátricos: los gigantes de la geriatría. Vértice Books, 2013.
5. Shah R. The Role of Nutrition and Diet in Alzheimer Disease: A Systematic Review. J Amer Medi Dire Ass. 2013. 14:6, 398-402.
6. Shatenstein B, Ferland G, Belleville S, Gray-Donald K, Kergoat MJ, Morais J, et al. Diet quality and cognition among older adults from the NuAge study. Experimental Gerontology. 2012. 47:5, 353-360.
7. Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, Pilotto A. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. Expert Review of Neurotherapeutics. 2011. 11:5, 677-708.
8. Morris MC. The role of nutrition in Alzheimer's disease: epidemiological evidence. Eur J Neurol. 2009 Sep;16 Suppl 1:1-7.

Prevenir la obesidad desde la infancia: Un compromiso de todos

Fajardo Bonilla, E.

Prevenir la obesidad desde la infancia: Un compromiso de todos

Fajardo Bonilla, E.

Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá Colombia.

RESUMEN

Lograr una adecuada alimentación desde la etapa infantil es primordial para que el individuo alcance un buen estado de salud y óptima calidad de vida como adulto. Las intervenciones en nutrición y alimentación con los niños deben involucrar no solo a su familia sino al personal en las escuelas, las entidades gubernamentales que deciden sobre políticas de alimentación de las poblaciones, la industria de alimentos y los medios masivos de comunicación.

Fomentar la aplicación de medidas de salud pública y prevención para reducir los factores de riesgo que resultan de una dieta poco saludable y la inactividad física, aumentar el reconocimiento de las consecuencias de la mala alimentación y los niveles inadecuados de actividad física así como promover políticas y planes de acción a todos los niveles debe ser un esfuerzo multidisciplinario para la prevención de la obesidad y las enfermedades crónicas no transmisibles como las alteraciones cardiovasculares, señaladas por la Organización Mundial de la Salud como las causantes de tres veces más muertes en Suramérica y el Caribe con relación a las enfermedades infecciosas.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multicausal, que contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas como la diabetes, e incide directamente en la calidad de vida de las personas, además de generar un impacto social y económico al comprometer la productividad de la población. La obesidad se convierte, por lo tanto, en un gran problema de salud pública que hay que afrontar desde diferentes perspectivas, más aún en los países en vías de desarrollo donde se debe luchar no solamente por combatir el hambre y la pobreza, sino el exceso de peso y las enfermedades crónicas no transmisibles.

El crecimiento económico en los países, la modernización y la urbanización han contribuido al cambios en el estilo de vida de las personas llevándolas a hábitos poco saludables y a pesar de los esfuerzos de las organizaciones internacionales y los gobiernos, “ningún país ha logrado hasta el mo-

Correspondencia: Esperanza Fajardo Bonilla. esperanza.fajardo@unimilitar.edu.co

mento revertir la obesidad en todos los grupos de edad", tal como lo ha expresado la Directora General de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Margaret Chan, en junio de 2013 en la 8ª Conferencia Mundial de Promoción de la Salud celebrada en Helsinki – Finlandia. Por lo tanto, cobra importancia la promoción de hábitos de vida saludables desde etapas tempranas de la vida.

OBESIDAD, UNA ENFERMEDAD EN AUMENTO

Los informes de la Organización Mundial de la Salud alertan sobre el aumento global de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en las últimas tres décadas, lo cual ha llevado a considerar a esta enfermedad como uno de los problemas de salud más graves del siglo XXI.

A nivel mundial, actualmente se estima que 170 millones de niños menores de 18 años sufren de sobrepeso, situación que además de representar un factor de riesgo para enfermedades no transmisibles como la enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2 y algunos tipos de cáncer en etapas posteriores de la vida, se asocian con reducciones significativas en la calidad de vida, y un mayor riesgo de burlas, acoso y aislamiento social de niños y jóvenes (1).

La *Estrategia Mundial sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud* fue desarrollada con una perspectiva holística e integradora, por la Organización Mundial de la Salud en el año 2004 para hacerle frente al aumento de la prevalencia de la obesidad y las enfermedades no transmisibles.

La OMS establece un marco de referencia para la aplicación de esta estrategia donde se enfoca el liderazgo en los gobiernos nacionales para la ejecución de políticas y programas para promover entornos favorables para la salud, la medición de los resultados y el seguimiento de la estrategia. Se considera fundamental el papel de los gobiernos para el logro de acciones orientadas a la prevención de la obesidad desde la infancia como parte de la responsabilidad que tienen estos órganos en la protección y prevención de la salud de la comunidad. Las organizaciones internacionales (OMS, UNICEF, Banco Mundial, FAO, Unión Europea) deben promover y apoyar las estrategias que en salud pública se diseñen relacionadas con el sistema de alimentación y los entornos favorables para la actividad física y favorecer sistemas de comunicación colaborativa entre países con factores de riesgo comunes.

El sector privado que incluye la industria de alimentos, los medios de comunicación y la industria del entretenimiento entre otros, puede actuar como un promotor o como una barrera en el comportamiento alimentario saludable y la actividad física de las comunidades. Este tiene la responsabilidad de apoyar y no de debilitar las políticas de salud pública. A la industria de alimentos se le considera, en este caso, responsable de la producción de alimentos cada vez más saludables e impartir la información nutricional y a los medios de comunicación, la responsabilidad de informar sobre la obesidad y el tamaño corporal (1).

La sociedad civil y las organizaciones no gubernamentales tales como las académicas, científicas o las organizaciones de interés público, además de velar por la alimentación saludable y entornos favorables para el ejercicio físico, puede contribuir con la educación, la investigación y el monitoreo e implementar estrategias para promover la alimentación saludable y el aumento de los niveles de actividad física.

Identificadas las prioridades, acciones y actores, la estrategia buscaría dar prioridad a la población social, política y económicamente desfavorecida, con comportamientos alimentarios y de actividad física poco saludable, en particular a niños y adolescentes.

En el año 2009 se propusieron estrategias específicas de prevención para la obesidad infantil, teniendo en cuenta un enfoque sistémico y multifacético dado que los determinantes de la obesidad son variados y complejos. Una vez identificadas las necesidades y prioridades específicas, se recomendó adaptar las acciones a las condiciones propias de cada país o región, teniendo

en cuenta su contexto cultural, político, económico y social. Como resultado, se ha observado que mientras que se ha reconocido la necesidad de acciones de carácter preventivo, la aplicación de políticas a menudo se produce de manera no sistemática (1).

Los países latinoamericanos no han sido ajenos al aumento de la obesidad infantil y mientras se lucha por combatir la pobreza y el hambre, surge el exceso de peso cada vez en etapas más tempranas de la vida.

Según las estimaciones de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), en América Latina y el Caribe se observó desaceleración en las tasas de disminución del hambre desde el año 2009 y entre los años 2010 y 2012 la tasa promedio de reducción del hambre que estaba en 8,4 % fue de solo 2%, lo que podría reflejar el impacto de la crisis económica mundial y sus efectos en las economías de la región. Se reporta que en Paraguay, El Salvador, Panamá, Brasil, Colombia, Ecuador y Perú coexisten las deficiencias nutricionales con la obesidad, etapa denominada de *transición nutricional*, donde se observa un incremento en el consumo de alimentos ricos en azúcares y grasa además de productos procesados. En México, Costa Rica, Chile, Cuba, Uruguay, Venezuela y Argentina, predomina la obesidad y las hiperlipidemias, etapa de *post-transición*, con aumento también de alimentos ricos en azúcares y grasas (2,3).

Ya se ha mencionado que la obesidad se relaciona con la aparición o incremento de enfermedades no transmisibles como las cardiovasculares, el cáncer y la diabetes, entre otras, y se ha reportado que en América Latina y el Caribe la prevalencia de enfermedades no transmisibles es alta; ese tipo de enfermedades es responsable de más de la mitad de las muertes en Bolivia (57 %), Ecuador (65 %), El Salvador (67 %), y Chile (más del 80 %) (3).

Contribuye a la coexistencia de la desnutrición con el sobrepeso, la inadecuada selección de los alimentos y se relaciona con un menor nivel educativo, así como con menos acceso a la información sobre nutrición. Además, actualmente es más fácil tener acceso a ciertos productos que anteriormente no estaban disponibles a la venta en tiendas comunes de muchos países en desarrollo, como los alimentos industrializados. “En muchos casos, estos productos sustituyen a alimentos tradicionales, entre ellos los alimentos comercializados en la vía pública en las zonas urbanas. En la actualidad, resulta cada vez más evidente que la doble carga de la malnutrición suele manifestarse como un problema del ciclo de vida en familias de bajos ingresos” (4). En este sentido, en Colombia el 69.6% de la población consume alimentos de paquete o “snacks” y los grupos que más consumen estos productos son los niños entre 9 y 13 años. El 39,5% de los colombianos consume comidas rápidas o en puestos callejeros o ambulantes, práctica que es más común en los jóvenes de 14 a 18 años. El 81,2% de los colombianos consume gaseosas y refrescos procesados y 1 de cada 3 personas entre 14 y 30 años lo ingieren diariamente, observándose un consumo alto en niños desde los 9 años. Es también preocupante el hecho de que el 71,9% de la población entre 5 y 64 años no consume hortalizas o verduras diariamente y el 33,2% no consume frutas. Esta selección de alimentos y productos industrializados está contribuyendo al deterioro de la salud de la población donde se reporta que 1 de cada 6 niños y adolecentes presenta sobrepeso u obesidad (5).

INTERVENCIONES

Gran parte de las iniciativas para combatir la obesidad se ha basado en la educación y motivación hacia la adopción de estilos de vida saludable. Se encuentran ampliamente documentadas las actividades que se realizan a través de los gobiernos, las organizaciones no gubernamentales, fundaciones y asociaciones científicas para la promoción de la salud en los diferentes países.

Las estrategias desarrolladas en las escuelas y entidades educativas ofrecen herramientas para el diseño de políticas que permiten trabajar con niños y jóvenes; tienen como ventaja el poder

integrar a los diferentes actores dentro de un proceso educativo como son los padres de familia, los docentes y directivos. Estas estrategias se pueden adaptar a las circunstancias propias del contexto y contribuyen a desarrollar el potencial creativo de los estudiantes para decidir sobre su alimentación y fomentar el autocuidado de la salud. Los programas diseñados para prevenir o controlar la obesidad se centran generalmente en uno o más de los factores modificables que se consideran básicos: la actividad física y la conducta alimentaria, solos o combinados.

Uno de los aspectos claves a nivel escolar se basa en la orientación, vigilancia y control de los comedores escolares que resulta ser un pilar en el momento de intervenir en la salud y bienestar de los estudiantes, y procurar su rendimiento intelectual y físico. Se requiere que los planteles educativos implementen un sistema estructurado para la asesoría y seguimiento de los servicios de alimentos por parte de personal idóneo, como los nutricionistas, que no solamente organicen y planeen los menús sino que realicen la evaluación y el seguimiento para hacer los cambios que se requieran de acuerdo con la aceptación de niños y adolescentes. “Revalorizar el papel del comedor escolar en la salud y formación del individuo es algo básico por lo que es imprescindible implantar actuaciones en este sentido desde el ámbito de la Escuela” (6).

De otra parte, la publicidad de los alimentos y el mercadeo son de gran influencia. Se ha observado que una amplia gama de productos industrializados publicitados en medios de comunicación masivos en horarios para niños y jóvenes no son saludables. Los medios ofrecen exceso de publicidad de comida chatarra, llevando a la población infantil y juvenil un mensaje en dirección opuesta a una educación alimentaria saludable.

La publicidad en televisión es el principal medio por el cual los niños están expuestos a la comercialización de alimentos y existe limitada regulación gubernamental para la promoción de productos poco saludables. Es posible que la intervención en la reglamentación para reducir la publicidad de alimentos poco saludables para los niños requiera esfuerzos concertados entre los gobiernos, las políticas de salud comunitaria y la industria de alimentos en beneficio del proceso de formulación de políticas de publicidad (7).

Tal como se ha demostrado en diversos estudios a nivel mundial, gran variedad de alimentos preferidos por la población escolar son industrializados y con alto aporte de grasas “trans” o grasas saturadas, lo que ha contribuido al incremento de las cifras de obesidad. Estos alimentos incluyen variedad de galletas, barras de cereales, dulces y similares. En algunos casos, las campañas contra el uso industrial de esta materia prima en productos procesados, ha llevado a que se disminuya su uso en la elaboración de esos productos, sin embargo sigue siendo preocupante su contenido elevado en gran variedad de alimentos.(8) Esto demuestra que se requiere generar iniciativas que contribuyan en la legislación tanto del contenido de sustancias como azúcar, sodio, grasas trans y grasas saturadas en los alimentos industrializados como regular la publicidad que incentive el consumo de estos productos.

La educación en salud orientada a la población infantil ha llevado a generar iniciativas y actividades que involucran talleres de cocina saludable, conferencias, sesiones de actividad física, juegos, competencias deportivas y actividades artísticas para aprender sobre hábitos y estilos de vida saludables. Los padres de familia, quienes orientan permanentemente la alimentación para sus hijos, así como los directores, profesores, administradores de las tiendas y restaurantes escolares juegan un papel importante para seleccionar alimentos que garanticen la buena nutrición de los niños y jóvenes.

RESCATANDO NUESTRA CULTURA CULINARIA

El bajo consumo de alimentos naturales y el aumento de alimentos procesados listos para calentar en microondas, se ha incrementado. Las tradiciones culinarias, parte del patrimonio cultu-

ral, que genera a todo ser humano sentido de pertenencia e identidad, han sido desplazadas por los alimentos procesados. La llegada de alimentos procesados en forma masiva ha producido la pérdida de referentes culturales, la imposición de cocina foránea y poco reconocimiento de la cocina popular de los pueblos alrededor del mundo que, en términos generales, se ha caracterizado por ser saludable y por estar basada en alimentos frescos y comunes a cada región.

Se sabe que los alimentos ultra procesados cada vez están más presente en la dieta de la población con resultados negativos para la salud, por ser generalmente ricos en energía, azúcares, sodio, grasas saturadas, bajos en proteínas y fibra. Por lo tanto, se les relaciona fuertemente con la prevalencia de la obesidad y las enfermedades no transmisibles alrededor del mundo (9).

Es preciso establecer políticas y estrategias claras para salvaguardar la alimentación, la cocina tradicional, la riqueza gastronómica de cada lugar, que funde sabores y texturas a partir de los recursos naturales y así completar un cuadro de estrategias en procura de prevenir o controlar la obesidad desde la infancia.

CONCLUSIONES

Prevenir la obesidad infantil significa comprometer a la familia, la sociedad, los gobiernos, las autoridades públicas y privadas, la industria y a los medios de comunicación como un todo. La obesidad infantil se puede prevenir y está ampliamente vinculada con los cambios que deben efectuarse en nuestro estilo de vida.

Recomendaciones de la OMS para la prevención y manejo de la obesidad hacen hincapié en la necesidad de la prevención temprana para asegurar una vida con hábitos saludables que incluyan una alimentación y ejercicio físico adecuados. También señalan la necesidad de actividades coordinadas entre los diferentes sectores de la sociedad para asegurar que la alimentación y los niveles diarios de actividad física se pueden cambiar de forma efectiva y sostenible.

A nivel mundial se han desarrollado diversas estrategias para fomentar los buenos hábitos de alimentación e incrementar la actividad física como parte de los cuidados de la salud. Sin embargo, aún son débiles las regulaciones y medidas de control en la producción, mercadeo y publicidad de alimentos para velar por la salud pública. Es importante trabajar en conjunto con las entidades responsables de la comunicación en medios masivos y con la industria de alimentos en procura de generar estrategias que, unidas a las de educación en salud, tengan coherencia y contribuyan a ganar la batalla contra la obesidad en las poblaciones.

Desde los gobiernos debe existir un compromiso para promover hábitos y estilos de vida saludable con el propósito de mejorar la salud y calidad de vida de los habitantes del país.

A nivel individual, el papel de la educación en salud busca fomentar los hábitos de vida saludables en cada persona como parte de un núcleo familiar dentro de un contexto social, resaltando la importancia del autocuidado. Se debe recalcar que mientras más pronto se inicie el proceso su impacto es mayor, puesto que, a medida que se avanza en el tiempo y en la edad, se hace más compleja la educación en salud y en alimentación, dado que el niño pequeño capta con mayor facilidad la necesidad de adquirir hábitos alimentarios y de vida adecuados en beneficio de su bienestar integral.

Estamos frente al desafío de lograr aunar esfuerzos en torno a la alimentación y la actividad física como ejes fundamentales para el control de la obesidad, incorporando una mirada sistémica que integre a todos los actores públicos y privados asumiendo la responsabilidad en cada caso, en procura de lograr un cambio de mentalidad en la población que permita la adopción de estilos de vida saludables. De lo contrario, todo esfuerzo quedará aislado y será tanto ineficaz como costoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO (World Health Organization). Prioritizing areas for action in the field of population-based prevention of childhood obesity. A set of tools for Member States to determine and identify priority areas for action. WHO Publication, 2012. Disponible en: http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/tools/en/index.html
2. FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación). Panorama de la Seguridad Alimentaria y Nutricional en América Latina y el Caribe 2010. Disponible en: http://www.rlc.fao.org/uploads/media/panorama10_03.pdf
3. FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación). Panorama de la Seguridad Alimentaria y Nutricional en América Latina y el Caribe 2012. Disponible en: http://www.cinu.mx/comunicados/panorama.pdf
4. FAO, FIDA y PMA. 2012. El estado de la inseguridad alimentaria en el mundo 2012. El crecimiento económico es necesario pero no suficiente para acelerar la reducción del hambre y la malnutrición. Roma, FAO. Disponible en: http://www.fao.org/docrep/017/i3027s/i3027s.pdf
5. Ministerio de Protección Social, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, Instituto Nacional de Salud. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010 ENSIN. Bogota: Oficina Asesora de Comunicaciones y Atención al Ciudadano ICBF; 2011. P. 1-509.
6. Martinez Alvarez JR, Garcia Alcon R, Villarino Marin A, Serrano Morago L, Marrodan Serrano MD. Encuesta nacional sobre comedores escolares y demanda de dietas especiales. Nutr Hosp. 2012;27(1):252-255
7. Chung A, Shill J, Swinburn B, Mavoa H, Lawrence M, Bradley L, et al. An analysis of potential barriers and enablers to regulating the television marketing of unhealthy foods to children at the state government level in Australia. BMC Public Health 2012; 12:1123.
8. Zamorano, M; Llanquin, P; Montealegre, R. Composición en ácidos grasos de alimentos de alto consumo por la población escolar de la región Metropolitana de Chile, incluyendo contenido en ácidos grasos trans. ALAN, Caracas, v. 60, n. 3, sept. 2010. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222010000300014&lng=es&nrm=iso. Accedido en 2 sept. 2013.
9. Monteiro C. The new role of industrial food processing in food systems and its impact on nutrition and health – a perspective from the South. En: United Nations System, Standing Committee on Nutrition. Proceedinggs of the Meeting of the Minds on Nutrition Impact of Food Systems; 2013 March 25-28; Geneva; March. p. 11. Disponible en: http://unscn.org/files/Annual_Sessions/UNSCN_Meetings_2013/Meeting_of_the_Minds_summary_report_09July.pdf

La nutrición parenteral domiciliaria: en ningún lugar como en casa

Ortiz Miluy, G.

La nutrición parenteral domiciliaria: en ningún lugar como en casa

Ortiz Miluy, G.

Hospital Fundación Jiménez Díaz.

INTRODUCCIÓN

Cada día más, la coste eficacia de los servicios para la salud están siendo valorados como puntos fuertes de un sistema que actualmente se ve sometido a importantes decisiones financieras. Bajo este concepto, los centros hospitalarios de atención terciaria se están convirtiendo en centros para pacientes agudos y donde las estancias de los mismos intentan ser lo más cortas posibles.

Así, el paciente crónico, con largos períodos de tratamiento o con tratamiento que puede continuarse en centros de salud o en régimen de hospital de día, pasa a ser la categoría de paciente que hace realidad la idea del hospital como centro para agudos.

Estos pacientes vienen manejados por profesionales de la salud que educan, enseñan cuidados, gestionan recursos y administran terapias con el fin de favorecer el mantenimiento o curación del paciente, y en beneficio del ahorro que supone este tipo de servicio para una estructura hospitalaria.

De esta manera tenemos varios frentes desde los que se pueden obtener aspectos favorables al tratamiento del paciente a largo plazo fuera del hospital:

– Por un lado la estructura hospitalaria entra en la óptica de dar servicio a un paciente que presenta un problema localizado y puntual, que puede recibir un tratamiento que lo remite a una situación de mejoría total o de estabilización del problema de salud. En este sentido, las unidades de cirugía sin ingreso son un magnífico ejemplo de cómo optimizar recursos y manejar de manera coste eficaz las necesidades de los pacientes.

– La atención al paciente crónico o al paciente que precisa finalizar un tratamiento que puede concluir desde casa o en situación de hospital de día hace que el profesional de la salud que se ocupe de ello desarrolle habilidades y aptitudes centradas en entender el tipo de vida que lleva el paciente, aspectos psico-sociales, aspectos familiares y geográficos, nivel educativo y de recepción de la información que se le ofrece al paciente. El médico o enfermero que se ocupa de pacientes con problemas de salud de media o larga duración debe ser capaz de po-

Correspondencia: Gloria Ortiz Miluy. glorypeek@hotmail.com

ner su atención en la educación, comunicación e información del paciente y su familia. Es importante que el núcleo familiar entienda la situación, sea partícipe de ésta y sea capaz de comunicar los problemas o dudas que surgirán durante el período de enfermedad. En caso de no existir un apoyo familiar, se deberá optar por un asistente social que ayude a manejar la situación de apoyo y soporte para el paciente. Asimismo, el enfermero que preste educación a la familia, debe poseer empatía y poder resolutivo suficiente para poder ofrecer alternativas que se adapten al tipo de tratamiento y paciente con el que trabaje. Por lo que este tipo de atención sanitaria, supone el desarrollo del profesional en diferentes esferas.

– Por último, un paciente que puede recibir un tratamiento desde fuera del hospital es seguramente un paciente que se sentirá más cómodo en su hogar que en el hospital pero aún así, será una persona con miedos y dudas respecto al tratamiento. Los beneficios de recibir un tratamiento en casa son múltiples, pero de nuevo, una comunicación eficaz con su enfermero o médico de referencia marcan la diferencia llegados a este punto[1].

Considerando todos los puntos anteriores, existe una gran variedad de afecciones del tracto gastrointestinal que suponen una incapacidad de alimentarse de manera normal por largos períodos de tiempo y, en muchos casos, de manera crónica (síndrome de malabsorción, transplante de intestino, pacientes oncológicos con afectación del tracto gastrointestinal, enfermedad de Crohn, etc).

Estos pacientes no pueden beneficiarse de la nutrición enteral al menos de manera inmediata, por tanto la nutrición parenteral (NP) es la única posibilidad que existe para garantizar un estado nutricional adecuado. Según el INS (Infusión Nurse Society), la nutrición parenteral es la "*provisión total de las necesidades nutritivas para aquel paciente incapaz de ingerir las cantidades suficientes de alimento; los componentes típicos de la NP incluyen carbohidratos, proteínas y/o grasas, así como electrolitos, vitaminas y oligoelementos*"[2].

Desde el momento en que el paciente tiene que convivir con la enfermedad, la alternativa es NP domiciliar (NPD), es decir, la posibilidad de recibir el tratamiento nutricional intravenoso en el contexto del proprio hogar, recibiendo el soporte necesario por los profesionales de la salud.

Dada sus características químicas de pH y osmolaridad, la NP precisa de un acceso venoso central para poder ser administrada en condiciones de seguridad. Las líneas guías del INS recomiendan el uso de un catéter central para aquellas soluciones parenterales de nutrición cuya composición exceda el 10% de dextrosa y cuya osmolaridad sea mayor de 600 mOs/l; los accesos periféricos debería reservarse para las situaciones en las que un acceso central no sea posible de posicionar[2].

No obstante la preocupación que aún despierta la NP respecto al riesgo de infección, se ha visto que la NPD es una solución altamente fiable y con estupendos resultados a nivel de infección relacionada con el catéter central.

La infección relacionada con catéter central y NP se eleva si hablamos de catéteres usados de manera intrahospitalaria y en unidades de cuidados intensivos tanto de adultos como de pacientes pediátricos[3,4]. En el paciente adulto, según un estudio español de este año realizado con pacientes con catéter central para NP intrahospitalaria, el riesgo de infección se multiplica por 5 si el catéter lleva en sede más de 2 semanas[5].

El número de luces también incide en el riesgo de infección así como el tipo de vena usado para la inserción del catéter: la vena subclavia debería usarse lo menos posible en detrimento de las complicaciones que causa este tipo de implante (pneumo-hemo tórax si no se usan ultrasonidos para la punción, síndrome de pinch-off[2]).

Un reciente estudio polaco realizado con pacientes pediátricos y NP concluye que la tasa de infección relacionada con la preparación de la NP en casa por parte de padres bien entrenados presenta un insignificante porcentaje de infecciones[6].

En relación al tipo de catéter, el PICC (peripherally inserted central catheter) está adquiriendo un importante papel en la terapia intravenosa. Se trata de un catéter central a todos los efectos, implantado por enfermería principalmente, habiendo recibido adecuada formación para ello basada en evidencia científica y respetando las últimas recomendaciones internacionales para el entrenamiento de los enfermeros implantadores de PICC[7].

La técnica de inserción con micropunción y Seldinger modificada, además del uso del ultrasonido (ya obligatorio según las recomendaciones internacionales[2,8]), hacen que presente una mínima tasa de trombosis y de infección. Según un estudio italiano en el que se comparan diferentes tipos de accesos vasculares usados para NPD, se cuentan complicaciones aparecidas a lo largo de más de 51000 días/catéter. Curiosamente, el PICC no presenta en este estudio ninguna tasa de infección ni de trombosis[9].

No obstante se considere el PICC un catéter venoso de media duración, se ha demostrado que su permanencia en sede sin presentar complicaciones bien depende de los cuidados que se le den al dispositivo y esto lo hace altamente recomendable para la NPD[10].

La bibliografía a disposición que demuestra y refuerza el uso del PICC para la NPD es amplia. En este capítulo queremos hacer nuestra aportación como enfermeras del Equipo de Terapia Intravenosa (ETI) de nuestro hospital, que desarrollan actividades no solo de implante de accesos vasculares (periféricos, arteriales, centrales de acceso periférico), sino también como proveedoras de educación a pacientes que deben continuar o empiezan su NP en casa.

PICC Y NPD: UN CIRCUITO DE GESTIÓN

A continuación presentamos el circuito que hoy día siguen nuestros pacientes identificados como candidatos para NP. El nuestro, lejos de ser un modelo a seguir, es nuestra experiencia aún en ciernes de lo que debe comprender un sistema que pretenda dar una buena calidad asistencial a pacientes con PICC y NPD (figura 1).

Desde marzo 2012 se ha constituido en nuestro hospital el ETI, que se ocupa de implante de accesos venosos y arteriales, así como de su gestión (obstrucciones, curas, aspectos educativos a los profesionales de la salud, etc).

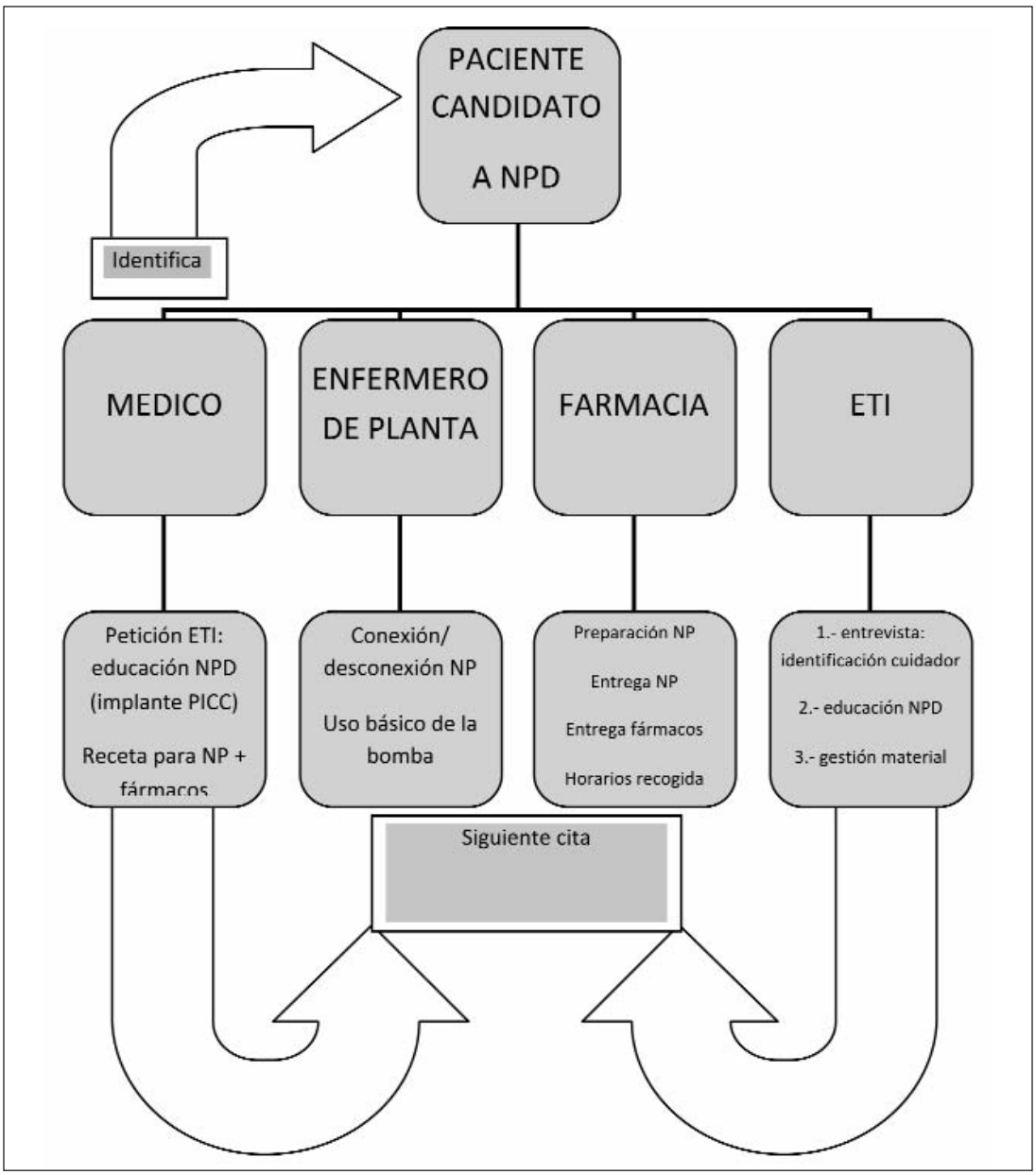
Nuestro ETI atiende a pacientes de los más dispares servicios médicos y por diferentes motivos. Los servicios de endocrinología y de cirugía general hacen peticiones a diario para implantar PICC en pacientes que precisan NP.

En los últimos meses, se ha dado servicio a 5 pacientes con necesidades de NPD, siendo 4 de ellos del servicio de oncología y 1 del servicio de endocrinología.

Nuestro servicio ETI se ha estructurado en torno al paciente con necesidades de NPD, junto con el médico de referencia, la enfermera de planta y la familia del paciente.

Es importante entender cuál es el grado de comprensión que la familia o que el paciente presentan en el momento de la educación ya que situaciones de estrés emotivo, como situaciones paliativas o cuando el paciente es un niño, pueden mermar la atención de la persona hacia lo que se le enseña. En nuestra realidad clínica, cuando se nos presenta una situación emotiva de delicado manejo, acudimos al equipo médico de referencia para valorar la posibilidad de prolongar la educación algún día más. Si el problema reside en que el paciente no posee un soporte fami-

Figura 1. Diagrama de flujo para la organización intrahospitalaria del servicio de NPD.



liar, se pacta con el mismo la posibilidad de obtener una ayuda domiciliar y se activa el servicio con el asistente social.

En nuestra realidad hospitalaria, una vez detectada la necesidad de NPD, el médico hace la petición al ETI para que ponga en marcha la educación al paciente y familia. Si el paciente aún no es portador de PICC, se le informa del procedimiento y su necesidad, se obtiene el consentimiento del paciente y se implanta un PICC en base a sus necesidades. Para uso de NPD sola-

mente, se elige un catéter PICC de una sola luz con el mínimo calibre indispensable[2]. El enfermero implantador explica las posibles complicaciones del PICC, sus ventajas y los cuidados de la vida diaria.

La petición médica de NPD (y PICC si precisa) llega a nuestro servicio con un mínimo de 48 horas antes del alta, de modo que se pueda instruir a la familia y se le pueda ofrecer toda la información que precisan.

El ETI estudia la historia clínica del paciente, entrevista a la familia y al paciente para entender el enfoque que se dará a la educación. Es esencial tener en cuenta diferentes esferas para crear un sistema de asistencia centrada en las necesidades del paciente y hacer así un enfoque holístico de nuestro programa educativo:

- Consideraciones familiares: composición del núcleo familiar, hijos, tipo de trabajo que realizan, edades, zonas de residencia.
- Consideraciones sociales: nivel de comprensión, nivel cultural, disponibilidad del cuidador, horarios laborales.
- Consideraciones geográficas: distancia entre el domicilio y el centro de referencia, posibilidad de desplazamiento.
- Consideraciones económicas: posibilidad de tener internet o móvil para comunicarse con las enfermeras de ETI, posibilidad de vehículo propio para desplazamientos.
- Consideraciones de la enfermedad: el paciente puede hacerse cargo de algún- ningún- casi todos los cuidados, enfermedad discapacitante, pérdida de fuerza manual.
- Consideraciones psicológicas: presencia de depresión del paciente, familia claudicante, presión por la situación de la enfermedad, mala comunicación entre familiares.
- Consideraciones del entorno: casa con escaleras, posibilidad de mantener una habitación dedicada para las técnicas que requiere la NP, mascotas.

Aunque pueda parecer demasiado invadente, la entrevista es un instrumento fundamental para obtener la información básica con la cual estructurar no solo la educación sino el posterior seguimiento del paciente. A través de la entrevista el profesional se hace más cercano al contexto del paciente y ello nos ayuda a reconocer el cuidador principal, de gran relevancia a la hora de organizar la educación. Se elegirán un máximo de dos cuidadores principales, dependiendo de la situación en cada caso.

Por supuesto, está en las aptitudes del profesional que realiza la entrevista presentarse como el profesional de referencia que precisa de tal información personal solo con el objetivo de prestar el mejor servicio posible.

El ETI se encarga de acordar horarios cómodos para el cuidador y paciente para poder realizar la educación antes del alta. La enfermera ETI explica diferentes aspectos teóricos y prácticos de la NP y del PICC.

La enfermera de planta colabora con el ETI a la hora de conectar y desconectar la NP, ya que se intenta realizar estas técnicas en horarios en los que el cuidador pueda estar presentar y observar su realización, así como el manejo básico de la bomba de infusión.

Existen aspectos prácticos de los que se debe ocupar un cuidador como es la cura del PICC y ello es debido a que el lugar de inserción del PICC hace imposible que el paciente se realice la cura a sí mismo. La posición ideal del PICC insertado con ultrasonidos es tercio medio del brazo, posición recomendada por ser la que menor tasa de infección, trombosis y dislocación presenta[11]. Otra posibilidad, en caso de no existir un cuidador, puede ser que el paciente acuda a la consulta del ETI una vez en semana para realizar la cura.

En el caso de la conexión y desconexión realizada directamente por el paciente el problema es menos destacado ya que se puede facilitar el acceso al catéter gracias al uso de alargaderas que permitan un fácil manejo de la luz.

Si el paciente es partícipe, disponible y se hace responsable de los cuidados básicos del catéter, a excepción de la cura, se le puede enseñar directamente todo el proceso que describimos a continuación:

– Aspectos teóricos: a través de pequeñas charlas con la familia y el paciente se explican y discuten temas de importancia sobre:
    - complicaciones relacionadas con la infusión de NPD (hipoglucemia, hiperglucemia)
    - complicaciones relacionadas con el uso del PICC en casa (infección, obstrucción de la luz, salida del catéter)
    - indicaciones médicas sobre la NP (días a la semana que se precisa la NPD, velocidad de infusión, *plateau*)
    - indicaciones para la conservación del material y las bolsas de NP (conservación el nevera, preparación del ambiente, conservación del material fungible)
    - cantidades de material necesario para cada técnica
    - indicaciones para la recogida de la bolsas en la farmacia del hospital (horarios, cómo preparar la nevera para el transporte)

– Aspectos prácticos: a través de observación en primer lugar, *rol-playing* y prácticas con maniquí, en segundo lugar y, en tercer lugar, realización directa sobre el paciente:
    - repaso de la conexión y desconexión de la NP (desinfección de tapones, lavados, comprobación de la luz, sellado)
    - repaso del funcionamiento de la bomba de infusión (alarmas, encendido, impostación de la velocidad)
    - uso de la máquina de glucemia capilar (funcionamiento, rangos de hiper e hipoglucemia)
    - realización de las curas del PICC (observación directa de la cura, entrenamiento con maniquí, realización directa de la cura sobre el paciente). Este paso es necesario que lo realice el cuidador, como ya se ha explicado anteriormente.

El ETI se ocupa de la suministración y gestión del material no médico que se asigna para todo un mes. La solución fisiológica al 0,9% y la heparina monodosis para el lavado y sellado del catéter, las recoge el paciente en la farmacia junto con las bolsas de NP, ya que son presidios médicos y precisan de una receta.

Antes del alta, se les facilita al paciente y su familia números de teléfono del ETI y horarios de consulta. Asimismo, se les facilita la dirección email del ETI a la que pueden mandar sus comentarios, problemas o incluso sus fotos del catéter.

Si no existen dificultades físicas para el desplazamiento del paciente ni problemas de distancia, a éste se le cita al menos una vez al mes en la consulta junto con el cuidador principal, de manera que el ETI pueda ver cómo se realiza la cura, lavado y sellado del catéter por parte del paciente y/o cuidador, se discuten dudas y otras situaciones que hayan surgido durante el período en casa.

Los días de recogida de bolsas de NP los indica la farmacia, por lo que se intenta hacer coincidir la cita con el ETI con la recogida de dicho material. Al citar al paciente a la consulta, pedimos que nos comuniquen la lista de material fungible que poseen para poder hacer el cálculo de ma-

terial que necesitarán durante el siguiente mes. Todo el material que se proporciona, queda registrado en el sistema informático para mantener un control de gastos.

DISCUSIÓN

Desde 2012, 5 pacientes han sido identificados por sus médicos como candidatos a NPD.

En 3 de los 5 casos, el paciente ha fallecido por proceso natural de su enfermedad de base.

En un caso, el paciente ha terminado con éxito su tratamiento y el catéter se ha retirado por haber finalizado la terapia.

En un caso, el paciente sigue con el catéter en sede y le sigue dando uso para NPD. El catéter se implantó el 3 de abril de 2013.

En ninguno de los 5 casos, se han verificado problemas de infección, trombosis, obstrucción o salida accidental del catéter.

Sólo con un paciente se ha recibido notificación de situación de emergencia (hipoglucemia). En este caso, el paciente ha acudido al servicio de urgencias por haber ocurrido durante el fin de semana.

En total, y hasta el mes de octubre de 2013, contamos con un total de 363 días de vida de catéter PICC usados en NPD sin complicaciones.

CONCLUSIONES

En los últimos años, las peticiones de NP han aumentado de manera exponencial. Desde que en 2011 empezáramos nuestro recorrido como implantadoras de PICC hasta el año presente en el que nos hemos definido definitivamente como Equipo de Terapia Intravenosa. En 2011, se pusieron 70 PICC para NP; en 2012, fueron 93 y en lo que va de 2013, se han implantado 91 PICC, por lo que al cierre del año, el número será mayor.

A pesar de esta multitud de solicitudes que atendemos, hasta hoy solo 5 de nuestros pacientes se han beneficiado de la NPD. Uno de ellos, recibe hoy día NPD pero a través de un catéter Hickman de doble luz. La educación y seguimiento lo ha realizado en ETI también en este caso.

En los últimos meses, una de las estrategias de nuestro hospital para mejorar la calidad de los cuidados al paciente, disminuir infecciones y ahorrar costes es la NPD. Como ETI, estamos encargadas de todo el proceso descrito anteriormente.

La gestión del gasto a través de pacientes seguidos de manera ambulatoria por profesionales preparados debería ser parte del plan económico de las estructuras hospitalarias actuales. Sin ningún detrimento de la calidad asistencial proporcionada, se obtiene una óptima relación entre el resultado (servicio proporcionado al paciente, beneficio de recibir asistencia en casa) y el coste (eliminación de coste de ingreso, eliminación de tiempo empleado por profesionales de la salud).

Si bien nuestra experiencia es aún corta, los episodios vividos con nuestros 5 pacientes se han demostrado ser eficaces en cuanto a la gestión de los recursos, y de los pacientes y sus familia: calidad del servicio, seguridad en casa, posibilidad de comunicar con el enfermero de referencia, información proporcionada, capacidad de adaptarnos a sus horarios y necesidades, fácil acceso al sistema.

Este trabajo, que por sus características intrínsecas debe ser llevado a cabo en equipo, ha abierto las puertas a una nueva comunicación con nuestros compañeros (farmacéuticos, mé-

dicos, enfermeros de planta). La creación de esta red de comunicación es sin duda el instrumento que permite llegar a decisiones adecuadas adaptadas en cada caso a la persona de la que todos nos ocupamos. De este modo, la familia y el paciente sienten que están siendo atendidos por equipo multidisciplinar al que puede acudir y en el que puede apoyarse cuando les sea necesario.

Los resultados obtenidos hasta ahora son alentadores. La bibliografía de la que disponemos respalda la NPD con estupendos resultados, relacionando esta terapia a los catéteres PICC. Existen en nuestro país experiencias de pacientes que han llevado a cabo su tratamiento de NPD durante más de 6 meses presentando la misma o menor tasa de complicaciones que otros catéteres intravenosos considerados de larga duración y cuyas complicaciones son más difíciles de tratar[10]. Por lo que la pregunta surge de manera espontánea: ¿puede ser usado un PICC por más de 6 meses en NPD?

En nuestro caso personal, la respuesta es sí. La única paciente que seguimos aún con NPD, mantiene su PICC en sede desde abril de 2013 (poliuretano de alto flujo) sin haber presentado ningún problema relacionado con el catéter. Hace un uso de NPD 3 veces en semana.

No obstante, seguimos creciendo en el tiempo y con la experiencia.

El único episodio de complicación del que hemos tenido notificación ha sido una hipoglucemia, como ya comentamos antes. Gracias a este episodio, en nuestro protocolo hemos añadido desde principio de año la entrega de máquina de glucemia capilar bajo indicación médica para que, al aflorar los síntomas fácilmente identificables, el paciente pueda controlar el nivel de glucemia en sangre. También, se han establecido criterios de velocidad, horas y *plateau* decididos junto con el médico que receta la NPD para evitar casos similares. Desde entonces, no se han vuelto a verificar situaciones parecidas.

Hemos ampliado las recomendaciones que se les ofrece a los pacientes por escrito y un mayor tiempo de la jornada de educación, es dedicado a la entrevista y discusión de los cuidados del catéter y manejo de la NPD.

En los últimos meses, hemos incluido al protocolo la posibilidad de comunicar a través de email con el ETI, para consulta, cambio de citas, lista de materiales o incluso envío de fotos de la cura.

Nuestro proyecto para el futuro es desarrollar un sistema de identificación precoz de aquellos pacientes que puedan beneficiarse del NPD y colaborar con los centros de salud y enfermeros domiciliares para proporcionar un cuidado y asistencia aún más global. Hemos actualizado nuestro protocolo y actividades de formación se están delineando para alcanzar a la mayor cantidad de profesionales que se ocupan de pacientes ambulatorios o domiciliares.

En conclusión, el PICC es un catéter fácilmente aplicable a terapias de larga duración (más de 6 meses), presenta una reducida tasa de complicaciones y es manejable en un contexto domiciliar. Unido a la NP, las complicaciones se mantienen en un perfil bajo siempre que la persona que se ocupa de los cuidados esté debidamente entrenada.

El soporte y el seguimiento por un equipo multidisciplinar se hace imprescindible para que la NP en casa tenga éxito, así como una comunicación fluida entre profesionales. El enfermero responsable del establecimiento de un puente entre el hospital y el paciente debe estar adecuadamente preparado para poder desarrollar actividades de educación, seguimiento y gestión.

Por último, el rol de la familia en el ámbito domiciliar es de suprema importancia. Cuando una persona enferma, todo el núcleo familiar se desestabiliza con ella, por lo tanto, el enfermero debe ser capaz de entender al paciente como persona y además, como individuo que forma parte de un sistema abierto. La asistencia sanitaria tiene su base en la visión holística de la persona asis-

tida y la capacidad del equipo de profesionales de entender al paciente con necesidades específicas, individuales y cambiantes.

La clave para el éxito de los tratamientos domiciliares reside en nuestra capacidad y aptitudes profesionales para ofrecer un servicio de calidad y unos cuidados basados en la evidencia científica, fomentando una comunicación clara y comprensible, a través de la educación e información, con el apoyo de un equipo multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dreesen M, Foulon V, Vanhaecht K, Pourcq LD, Hiele M, Willems L. Identifying Patient-Centered Quality Indicators for the Care of Adult Home Parenteral Nutrition(HPN) Patients. *JPEN*. 2013. Jul 26.
2. Infusion nursing standard of practice guidelines. INS. *JIN*. 2011.
3. E. Izquierdo García, A. Fernández Ferreiro, P. Gomis Muñoz, A. Herreros de Tejada,J. M. Moreno Villares. Variación en el uso de nutrición parenteral en un hospital infantil en Madrid (España) a lo largo de 15 años. *Nutr Hosp*. 2010. 25(6): 1057-1060.
4. Dimick JB, et al. Risk of colonization of central venous: catheters: catheter for total parenteral nutrition vs other catheters. *AJCC*. 2013. 12: 328-335.
5. Ocón Bretón MJ, Mañas Martínez AB, Medrano Navarro AL, García García B, Gimeno Orna JA.Risk factors for catheter-related bloodstream infection in non-critical patients with total parenteral nutrition. Nutr Hosp. 2013 May-Jun; 28 (3): 878-83.
6. Friedman-Gruszczyńska J, Ossolińska M, Popińska K, Książyk JB. Parenteral nutrition mixtures prepared at home by trained parents are as safe as pharmacy-made mixtures: a 3-y prospective study. Nutrition. 2013 Jul-Aug; 29 (7-8): 988-92.
7. Moureau N, et al. Evidence-based consensus on the insertion of central venous access devices: definition of minimal requirements for training. *BJA*. (descargado de http://bjaoxfordjournals.org, 29 enero 2013).
8. Lamperti M, et al. International evidence-based recommendations on ultrasound-guided vascular access. *ICM*. 2012. (publicado online 22 mayo 2012).
9. Cotogni P, et al. Catheter-related complications in cancer patients on home parenteral nutrition: a prospective study of over 51,000 catheter days. *JPEN*. (descargado de pen.sagepub.com en ASPEN, 30 septiembre 2012).
10. Botella_carretero JL, et al. Role of peripherally inserted central catheters in home parenteral nutrition: a 5-year prospective. *JPEN*. 2012. (descargado de pen.sagepub.com en ASPEN, 30 septiembre 2012.)
11. Dawson RB. PICC Zone insertion method (ZIM): a systematic approach to determine the ideal insertion site for PICCs in the upper arm. *JAVA*. 2011. 16 (3).

Exposición a la acrilamida a través de alimentos sometidos a tratamiento térmico. Revisión.

Serrano Niño, J. C.
García, H. S.
Soto Rodriguez, I.
Sánchez Otero, M. G.

Exposición a la acrilamida a través de alimentos sometidos a tratamiento térmico. Revisión.

Serrano Niño, J. C.[1]; García, H. S.[1]; Soto Rodriguez, I.[2]; Sánchez Otero, M. G.[2]

1 UNIDA-Instituto Tecnológico de Veracruz, México.
2 Facultad de Bioanálisis, Universidad Veracruzana, Veracruz. México.

RESUMEN

En abril de 2002, la Autoridad Nacional de Alimentos de Suecia, publicó un estudio realizado por investigadores del Departamento de Química Ambiental de la Universidad de Estocolmo, en el que se reportó por primera vez la presencia de un agente cancerígeno en animales de experimentación, identificado como acrilamida (AA). La AA es un compuesto que no se añade intencionalmente a los alimentos, ni es un contaminante químico o producido por un método de fabricación ineficiente; ésta, se forma como resultado de un proceso térmico como la cocción o el horneado y se considera un componente común en la fabricación de ciertos productos tales como papas fritas, cereales para el desayuno, galletas y café entre otros alimentos que han sido sometidos a temperaturas de proceso por encima de los 120 °C. Actualmente en México no existe una legislación que regule la concentración de la AA en alimentos procesados térmicamente, ni se conocen los niveles de AA en estos, por lo que al reconocer a la AA como un riesgo para la salud, resulta necesario realizar un estudio en nuestra población, enfocado como un estudio de dieta total, donde se determine cuáles son los principales alimentos consumidos por la población y al mismo tiempo determinar si estos alimentos contienen AA a niveles que puedan representar un riesgo para la salud.

INTRODUCCIÓN

La acrilamida (AA) es un compuesto orgánico que se encuentra ampliamente distribuido en la dieta de la población en general. El principal mecanismo para la formación de AA en los alimentos es la reacción de azúcares reductores (por ejemplo, glucosa o fructosa) con el extremo amino de la asparagina a través de la reacción de Maillard, ocurrida durante el procesamiento térmico (T>120 ºC-248 ºF) de alimentos, sobre todo en aquellos derivados de papas y cereales (1). El procesamiento térmico en la industria alimentaria tiene un amplio uso ya que permite generar productos inocuos que tengan una vida de anaquel prolongada y con características sensoriales deseadas para los consumidores; procesos tales como el tostado, freído, horneado y la este-

Correspondencia: M. G. Sánchez Otero. guadsanchez@uv.mx

rilización, generan cambios sensoriales, entre los que se incluyen una mayor palatabilidad, la extensión del rango de color, sabor y aroma de los productos derivados de la misma materia prima; por otra parte, estos procesos también conllevan la inactivación enzimática, la disminución o la inactivación de la población bacteriana y la disminución de la concentración de agua. Es importante señalar que el proceso térmico también promueve la desaparición o disminución de la concentración de compuestos beneficiosos o inclusive en la formación de otros que son potencialmente tóxicos como es el caso de la AA (2).

La AA es una sustancia cristalina, sin olor y sin color, posee una alta polaridad y baja volatilidad, altamente soluble en agua y que reacciona rápidamente y se polimeriza a poliacrilamida. Químicamente, la AA es un electrófilo ligero, con una doble ligadura que favorece su reactividad frente a nucleófilos, como lo son los grupos sulfihidirlo, amino, carboxilo y análogos, todos ellos componentes fundamentales en moléculas tales como los ácidos nucleícos y las proteínas, particularmente el –SH de la cisteína, del glutatión, los grupos amino de aminoácidos libres, y extremos N-terminales de proteínas (3).

FORMACIÓN DE AA EN ALIMENTOS

Las reacciones de tipo Maillard entre los hidratos de carbono y el aminoácido asparagina han demostrado ser la vía principal para la formación de la AA. En la figura 1 se detallan las rutas químicas propuestas para la formación de la AA durante la cocción. Debido al calentamiento, la asparagina puede sufrir un proceso de desaminación y descarboxilación que conduce a la formación de AA; sin embargo, cuando existe alguna fuente de grupos carbonilo, como hidroxicarbonilos, dicarbonilos, hidroximetilfurfural e inclusive los alcadienos provenientes de la oxidación lipídica, el rendimiento de este compuesto es significativamente más alto. Se han propuesto otras rutas para la formación de AA tales como su formación a partir de acroleína y gluten de trigo, y la desaminación de la 3-aminopropipionamida, que es un intermediario de la propia reacción de Maillard; paralelamente este último compuesto puede sufrir una descarboxilación enzimática que da lugar a asparagina, aumentando con ello el rendimiento final de AA en el alimento (2).

En los países occidentales, la ingesta diaria de AA para los adultos ha sido estimada en un intervalo de 0.4-4 µg/kg peso corporal. Recientemente, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) calculó un consumo de 0.3- 1.1 µg/kg de peso corporal en su población. Sin embargo, la evaluación de la exposición a la AA en muestras de comida para infantes tales como pan, galletas saladas, galletas para bebés, polvo a base de cereales y bizcocho tostado arrojó valores entre 36-153 mg/kg en alimentos (1).

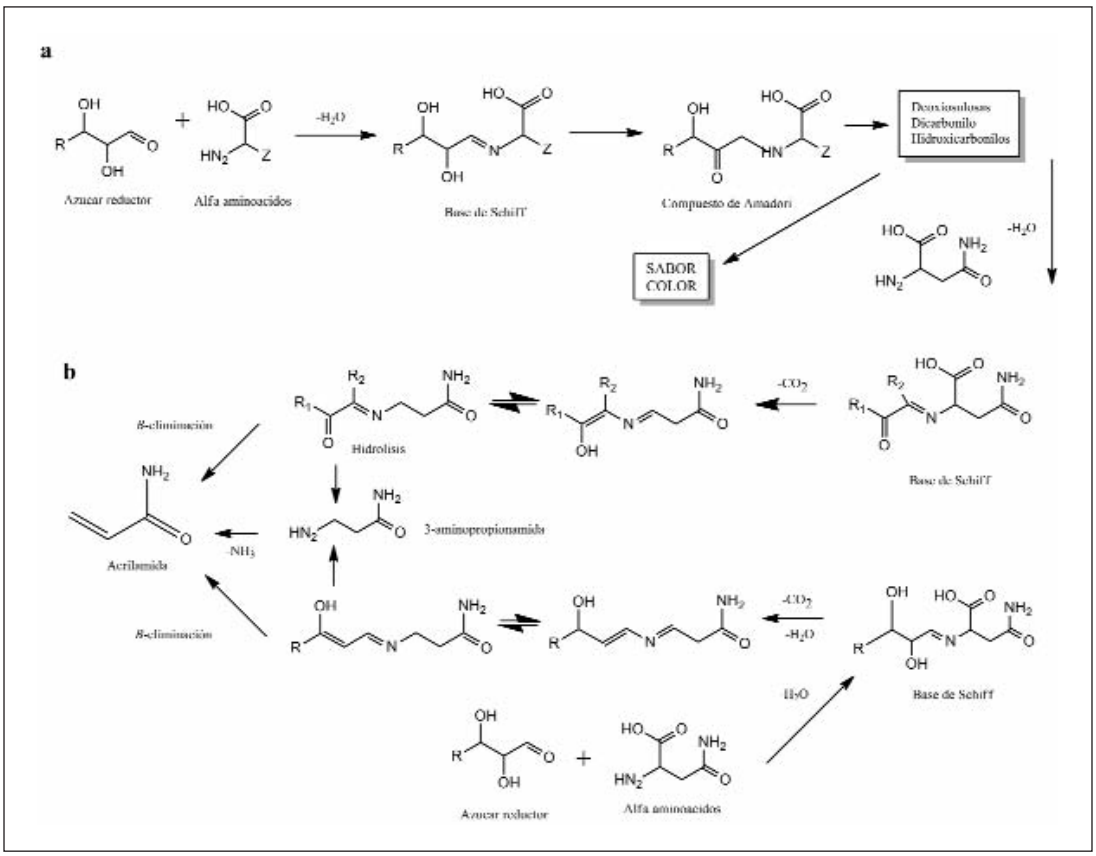
En nuestro equipo de investigación se han determinado las cantidades de AA en algunos alimentos ampliamente consumidos en el Sureste de México. En todos ellos, se encontraron niveles significativos de AA, siendo más elevados en productos fritos: como por ejemplo: 5802 µg/Kg de producto en papas fritas tipo chips y 3266 µg/Kg de producto en papas a la francesa, seguido de los productos tostados como el café con un contenido de AA de 1877 µg/Kg de producto y el mínimo de 301 µg/Kg de producto en pan tipo baguette (datos no publicados).

EFECTOS TÓXICOS DE LA INGESTA DE AA

Se ha demostrado que la AA provoca neurotoxicidad en humanos y roedores, y existe evidencia de su genotoxicidad, carcinogénesis y toxicidad reproductiva y del desarrollo en roedores; esto, favoreció su inclusión en la lista de toxinas transmitidas por alimentos desde el 2002 (2).

La neurotoxicidad provocada por AA salió a la luz a partir del conocimiento de casos de intoxicaciones accidentales y exposiciones ocupacionales, a partir de entonces, se ha documentado

Figura 1. Reacciones químicas propuestas que llevan a la formación de acrilamida durante el cocinado.



Una serie general de reacciones que da comienzo con azucares reductores y cualquier α aminoácido se muestra en la parte superior de la figura (a). La secuencia de la reacción comienza con un azúcar reductor y el aminoácido asparagina como se ilustra en la parte inferior de la figura (b) (4)

información que pone en evidencia que la exposición a la AA está asociada a neuropatías periféricas, daños en las células Purkinje del cerebelo, daño distal en los axones del sistema nervioso periférico y central, y la degradación de las terminales nerviosas, lo que conlleva una disminución de las funciones cognitivas y daño en la corteza cerebral, hipocampo y el tálamo. Los efectos neurotóxicos han sido reproducidos en animales de laboratorio en estudios dosis-respuesta crónicos, demostrando que tras dos años de exposición vía oral, no se observan efectos en concentraciones de hasta 500 µg/kg peso corporal/día. Sin embargo en humanos, una concentración de 80 µg/kg peso corporal/día es la dosis mínima para no mostrar efectos, esto en base a la medición del aducto Hemoglobina-AA. El conocimiento de los mecanismos moleculares de toxicidad podría permitir predecir manifestaciones y el grado de daño como resultado de la exposición constante a la AA, por lo que estudios que permitan identificar biomoléculas específicas y su papel en la función neuronal, ha permitido entender que la toxicidad abarca, metabolismo y funcionamiento neurológico (3).

La exposición prenatal a la AA genera toxicidad en la reproducción y desarrollo en roedores, incluyendo reducción del peso corporal dosis-dependiente y malformaciones esqueléticas en fetos expuestos en el útero. Recientemente se ha generado información, en relación a la exposi-

ción prenatal y perinatal de roedores a la AA que provoca toxicidad en el desarrollo del sistema nervioso. La mayoría de los estudios coinciden en que la exposición diaria a la AA causa neurotoxicidad en humanos y en animales de experimentación (5).

El comité conjunto de expertos en aditivos alimentarios de la FAO/WHO (JECFA por sus siglas en inglés) concluyó recientemente que los márgenes de exposición para la AA indican que la ingesta dietaria es de preocupación para la salud humana y, que estudios epidemiológicos usando aductos de hemoglobina-AA o su principal metabolito la glicidamida, fueron empleados como medida para evaluar la exposición a la AA. Sin embargo, el JECFA dio a conocer que los datos de los resultados de los estudios epidemiológicos han sido inconsistentes y que en general los estudios epidemiológicos no proporcionan ninguna evidencia sólida que asocie la exposición ocupacional o dietaria de la AA con cáncer en humanos, aunque se señaló que algunos estudios indican una asociación con cáncer relacionado con hormonas en mujeres, los cuales aún necesitan ser confirmados (6).

INFLUENCIA DE VARIABLES EN LA PREPARACIÓN DEL ALIMENTOS PARA LA FORMACIÓN DE AA

La formación de la AA depende de las condiciones de procesamiento; se ha demostrado que algunos intermediarios de importancia en la reacción de Maillard, tales como la 3-aminopropionamida (3-APA), el metilglioxal (MG) y el hidroximetilfurfural (HMF), participan en la formación de AA en sistemas modelo y en matrices alimentarias, encontrando que en un sistema modelo de la reacción de Maillard, el HMF actúa como un potente carbonilo que acelera la formación de AA durante el calentamiento. El agua juega también un papel muy importante en la formación de AA y el HMF, debido a que un cambio en la humedad inicial de diversos alimentos tiene como resultado una clara disminución del contenido final de AA (2).

Hallazgos en sistemas modelo en papas, sugieren que los productos de la oxidación de lípidos no afectan la formación de AA (7). Sin embargo, estudios llevados a cabo en galletas horneadas han llegado a la conclusión que los productos de oxidación de lípidos deben ser considerados como un factor importante en la formación de AA durante el horneado de productos ricos en grasa, pero solo después de un calentamiento prolongado. De manera similar, en sistemas modelo ricos en grasa, se observó un incremento en la formación de AA de manera paralela a la oxidación del aceite, particularmente en sistemas libres de azucares. El uso de aceite de oliva resulto en una mayor formación de AA que al freír con aceite de maíz. En contraste, el uso de aceite de palma y aceites vegetales no tuvieron una influencia significativa en la formación de AA en papas fritas crujientes ni en productos de papa artificial calentados en un reactor tubular de acero inoxidable (1).

ESTRATEGIAS PARA DISMINUIR LA CONCENTRACIÓN DE ACRILAMIDA EN LOS ALIMENTOS

A fin de disminuir la concentración final de AA en los alimentos, se han implementado estrategias que incluyen el uso de biología molecular en los vegetales, el uso de aditivos, la sustitución de azúcares por edulcorantes, el uso de harinas refinadas y la modificación de parámetros de cocción, así como pre-tratamientos en alimentos o los ingredientes que se usarán para su preparación; pese a ello ninguna de estas estrategias ha logrado abatir en un 100 % la formación de este compuesto.

La adición de compuestos que ayuden a disminuir la concentración de AA en alimentos se ha estudiado ampliamente, un grupo de compuestos que ha demostrado tener un efecto significativo, sin menoscabo de las propiedades sensoriales, son aquellos que posean actividad antioxi-

dante tales como extractos de hojas de bambú, polifenoles, derivados de té ó vitamina E, estos han permitido la reducción en el contenido de AA en panadería horneada convencionalmente de hasta un 71 % con respecto a los lotes donde no se usaron antioxidantes, por lo que se contempla como una forma eficiente para disminuir la concentración de AA en productos de panadería. Aun así, existe la controversia acerca del beneficio de adicionar este tipo de compuestos, ya que existen reportes contradictorios en diversas matrices alimentarias. Se ha demostrado que aditivos tales como el ácido ascórbico, la curcumina y la vainillina pueden aumentar significativamente la formación de AA cuando existe asparagina presente, se observó que sistemas modelo de alimento pueden alcanzar hasta el 200% del contenido final de AA si se adiciona 1% de vainillina en presencia de este aminoácido (7). En cambio, la adición de oleorresina oxidada de chile piquín (*Capsicum annuum* L. var. Aviculare) a aceite de soya utilizado para el freído de papas y pedazos de tortilla (totopos), permitió una disminución de un 26 % y 77 % respectivamente que las muestras freídas en aceite de soya sometido al mismo proceso de oxidación, permitiendo tener un producto que además de contener menos AA, presenta características sensoriales agradables para los consumidores (8). Otros agentes, tales como asparaginasas, ácidos orgánicos, cationes, fosfolípidos, lecitinas, hidrocoloides, antioxidantes, y aminoácidos, entre otros aditivos, han sido propuestos como agentes eficaces de mitigación en sistemas modelo y reales en muestras de alimentos. Finalmente, la adición de aminoácidos libres, distintos de la asparagina, disminuye la formación de AA y al mismo tiempo, promueven la generación de sabor y color, ejemplo de ello es el incremento del oscurecimiento de papas, pan y productos de cereal, cuando se añade glicina (6).

Las estrategias para disminuir la concentración de AA en alimentos son como ya se ha mencionado variadas, sin embargo en productos tales como el café, los intentos han sido más limitados debido a lo complejo de las características sensoriales del mismo; una estrategia que se ha propuesto es el uso de extracción con fluidos supercríticos, un método limpio y eficiente para procesar sólidos, ya sea para la extracción de compuestos tales como aromas ó colores, como para la remoción de toxinas y pesticidas, este método se basa en el uso de fluidos (como el CO_2) en condiciones tales que se comporta como un gas y como un líquido aumentando así su penetrabilidad y su difusión en las matrices alimenticias; su uso para la remoción de AA ha permitido obtener café con un 79 % menos de AA que el café sin tratamiento, con solo pequeñas variaciones sensoriales y sin modificar el contenido de cafeína (9).

Los productos fritos gozan de una gran popularidad debido a que este proceso permite generar en los alimentos sabores y texturas únicos en poco tiempo, estos alimentos han sido de los más estudiados con respecto al impacto de las variables de proceso de freído, la temperatura, el tiempo, el tipo de aceite utilizado, el número de ciclos de freído, el grado de madurez (en determinados casos, como el plátano) y el contenido de agua de la muestra y todos ellos han demostrado ser significantes (2,10). Estudios en plátanos fritos (*Musa paradisiaca* AAB “barraganete”) demuestran que la disminución rápida de la temperatura del aceite durante el proceso de freído reduce hasta en un 50 % el contenido de AA en el producto final; la selección del material de acuerdo al grado de madurez con menor contenido de asparagina libre y el tipo de pre-tratamiento y un contenido de humedad también promueven una disminución de aproximadamente al 50 % de la AA en muestras con un menor grosor y que por tanto permiten una reducción de la humedad más rápidamente (10).

Si se trata de modificar los ingredientes y no las variables del proceso, se han utilizado harinas refinadas con un menor contenido de asparagina y azúcares reductores libres y la adición de la enzima asparaginasa para hidrolizar la asparagina presente en la materia prima (2,10). Inclusive se ha modificado a través del uso de biología molecular el genoma de las papas (*Solanum tuberosum*) al “silenciar” dos genes asociados a asparagina-sintetasas, logrando tubérculos con

veinte veces menor contenido de asparagina y como resultado de ello, las papas tipo “chips” o freídas a “ la francesa” obtenidas presentaron solo el 5 % de la AA encontrada en papas no modificadas. Dada dada la importancia del consumo de estos productos en el mundo, el reemplazo de variedades “intragénicas” podría ser una estrategia viable para reducir el consumo de AA hasta una tercera parte en el mundo occidental (10).

LEGISLACIÓN

La preocupación sobre la AA aumentó en el mundo debido al desconocimiento de los problemas potenciales que podría causar una exposición dietaria crónica a bajos niveles de AA y el antecedente de la relación entre la AA y su principal metabolito, la glicidamida, con el cáncer. Cuando se descubrió la AA en los alimentos, esta fue clasificada por la Agencia de Investigación contra el Cáncer como “un probable cancerígeno en humanos”, y como un carcinogénico clase 2 por la Unión Europea. Hasta la fecha, en muchos países no existen regulaciones legales con respecto a los niveles de AA para los alimentos. Diversas autoridades trabajando estrechamente con la industria, han adoptado estrategias para minimizar el contenido de AA en los alimentos, haciéndolas efectivas y dando seguimiento para constatar que se apliquen. Las recomendaciones dadas por el comité conjunto FAO/WHO resaltan la necesidad de implementar métodos de mitigación para la AA en los alimentos de importancia en la dieta (9).

CONCLUSIONES

A partir del descubrimiento de la AA en los alimentos se han hecho considerables avances en el conocimiento de su formación, toxicidad, la influencia de las variables de procesamiento en el contenido final, así como en las estrategias para disminuir su toxicidad, sin embargo, resulta necesario realizar un estudio en la población, enfocado como un estudio de dieta total, donde se determine cuáles son los principales alimentos consumidos por esta y al mismo tiempo, determinar si estos alimentos contienen AA a niveles que puedan representar un riesgo para la salud sobre todo en países en donde no se conoce el contenido de AA en los alimentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lineback D.R., Coughlin J.R. and Stadler R.H. 2012. Acrylamide in fooods: a review of the science and future considerations. Annu. Rev. Food Sci. Technol. 3:15–35.
2. Capuano, E., Fogliano, V. 2011. Acrylamide and 5-hydroxymethylfurfural (HMF): A review on metabolism, toxicity, occurrence in food and mitigation strategies. LWT – Food Sci. Technol. 44:793-810.
3. LoPachin R.M., Gavin T. 2012. Molecular Mechanism of Acrylamide Neurotoxicity: Lessons Learned from Organic Chemistry. Review. Environ. Health Persp. 120(12):
4. Parker J.K., Balagiannis D.P., Higley J., Smith G., Wedzicha B.L., Mottram D.S. 2012. Kinetic model for the formation of acrylamide during the finish-frying of commercial French fries. J Agric Food Chem. 60:9321–9331.
5. El-Sayyad, H.I., H.L. El-Gammal, L.A. Habak, H.M. Abdel-Galil, A. Fernando, R.L. Gaur, and A. Ouhtit. 2011. Structural and ultrastructural evidence of neurotoxic effects of fried potato chips on rat postnatal development. Nutrition 27: 1066–1075.
6. Joint FAO/WHO Expert Committee of Food Additives. Acrylamide in drinking-water: background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/acrylamide.pdf. Revisado: 19 Sept 2013.
7. Hamzalıoglu, A. Gökmen, V. 2012. Role of bioactive carbonyl compounds on the conversion of asparagine into acrylamide during heating. Eur. Food. Res. Technol. 2012. 235:1093–1099.
8. Salazar R., Arámbula-Villa, G., Hidalgo,F.J. and Zamora, R. 2012. Mitigating effect of piquin pepper (*Capsicum annuum* L. var. Aviculare) oleoresin on acrylamide formation in potato and tortilla chips. LWT – Food Sci. and Technol. 48:261-267.
9. Banchero,M., Pellegrino, G. and Manna, L. 2013. Supercritical fluid extraction as a potential mitigation strategy for the reduction of acrylamide level in coffee. J. Food Eng. 115: 292–297.
10. Rommens, C. M., Yan, H., Swords, K., Richael, C. and Ye, J. 2008. Low-acrylamide French fries and potato chips. Plant Biotechnol. J. 6: 843–853.

Los oxiesteroles, su origen y transcendencia en la salud

Soto Rodríguez, I.
Alexander Aguilera, A.
García Galindo, H. S.

Los oxiesteroles, su origen y transcendencia en la salud

Soto Rodríguez, I.[1,2]; Alexander Aguilera, A.[1,2]; García Galindo, H. S.[3]

1 Facultad de Bioanálisis, Universidad Veracruzana, Veracruz, México.
2 Universidad Cristóbal Colón, Veracruz, México.
3 UNIDA-Instituto Tecnológico de Veracruz, México.

RESUMEN

Todos los alimentos que contienen colesterol son susceptibles de oxidarse antes de ser ingeridos; especialmente aquellos que han sido expuestos a tratamientos de calor en presencia de oxígeno, almacenados por un largo período de tiempo, o bien sometidos a la luz solar. Como resultado de lo anterior se forman oxiesteroles (Ox) que han sido estudiados desde que se detectaron por primera ocasión en 1966 en la placa de ateroma en humanos. En la actualidad se sabe que los Ox están involucrados en la iniciación y progresión de enfermedades crónico degenerativas como aterosclerosis, diabetes, síndrome metabólico y fallas renales, entre otras.

El propósito de este trabajo fue, por un lado, cuantificar el contenido de Ox individuales en alimentos tradicionales mexicanos y por otro, analizar el efecto tisular de los Ox en animales *in vivo*.

INTRODUCCIÓN

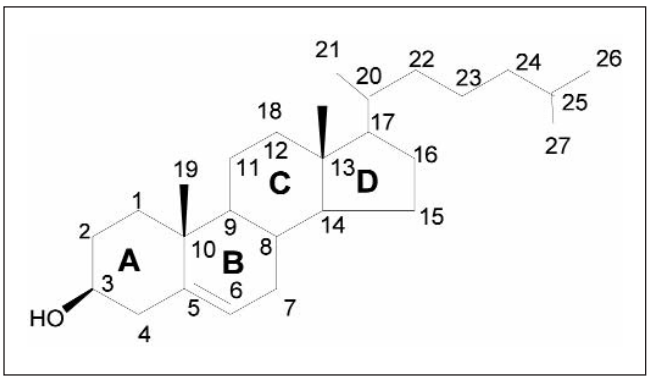
El colesterol es un compuesto de profunda importancia biológica, debido a que es un precursor de hormonas esteroides, ácidos biliares y está involucrado en la estructura y función de las membranas celulares, de las que es un componente esencial, regula la permeabilidad de pequeñas moléculas polares y iones, así como por su capacidad para inducir el ordenamiento lateral de los lípidos de membrana. De igual forma, juega un papel esencial en los procesos de transducción de señales y el tráfico de las membranas[1].

La estructura química del colesterol (Fig. 1) contiene un grupo hidroxilo en el carbono 3 del anillo A, una cadena ramificada de ocho o más átomos de carbono en el carbono 17 (cadena alifática) y un doble enlace entre los carbonos 5 y el 6 del anillo B. La oxidación en esta doble ligadura, o bien en la cadena alifática por procesos enzimáticos o no enzimático, dan como resultado la formación de oxiesteroles; siendo los mas frecuentes, el 7-cetocolesterol, 7α- ó 7β-hidroxicolesterol; 5-6α- ó 5-6β-e-poxicolesterol y el 25- ó 27-hidroxicolesterol.

Las industrias procesadoras de alimentos necesitan tener acceso a estudios que permitan identificar y minimizar la formación de Ox. Para esto último se han implementado técnicas como el proce-

Correspondencia: Ida Soto Rodríguez. isoto@uv.mx

Fig. 1. Estructura química del colesterol.



samiento a bajas temperaturas, el uso de antioxidantes y el diseño de empaques que impidan el paso de oxígeno o de luz a los alimentos. Con el propósito de lograr la identificación de Ox en los alimentos, así como en muestras biológicas, la cromatografía de gases (CG), la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la espectrometría de masas (EM) son técnicas con una elevada utilidad diagnóstica por su precisión en la determinación de diversas fracciones de Ox[2].

Existen dos posibilidades que pueden explicar la presencia de Ox en el cuerpo humano: a) *in vivo* por la transformación del colesterol de la células y tejidos para formar Ox, y b) por su absorción a través de la dieta; ya que una gran variedad de alimentos de origen animal que contienen colesterol al procesarse por tratamientos físicos como calor, radiación o almacenamiento puede dar lugar a su formación. Más de 60 Ox han sido identificados en huevo, leche, carne, pescado y sus derivados. Sin embargo, en alimentos tradicionales mexicanos que contienen colesterol, los tipos y cantidades de oxiesteroles que por su procesamiento facilita su formación no habían sido descritos.

La encuesta de salud del 2012[3] señala que en México el 68.5% de los mexicanos tiene problemas de obesidad y sobrepeso, el 58 % padece de diabetes, un 21 % sufre de dislipidemia y otro 43.2 % de hipertensión arterial, padecimientos que en los últimos 13 años han crecido en 22 %. Además, todos estos factores son considerados los factores de riesgo más frecuentes en enfermedades crónico degenerativas como diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, hipertensión, enfermedades renales y cardiovasculares.

El consumo de Ox a través de la dieta es un factor asociado al desarrollo de diversas patologías relacionadas con enfermedades crónico degenerativas. La más estudiada es la aterosclerosis, que se caracteriza por daño histológico de la estructura arterial debido a la acumulación de lípidos que contienen colesterol oxidado como la LDL oxidada. En la actualidad, algunas de las formas oxidadas del colesterol han demostrado ser citotóxicas, mutagénicas, cancerígenas y mas recientemente son consideradas importantes biomarcadores en procesos inflamatorios y en enfermedades neurogenerativas como el Alzheimer[4,5]. A pesar que numerosos estudios han examinado la toxicidad del colesterol oxidado, la comprensión de por qué los tejidos expuestos a los oxiesteroles exógenos muestran alteraciones celulares requiere un nuevo enfoque experimental. Este estudio proporciona un análisis más detallado y una comprensión completa de la toxicidad celular por efecto de Ox dietarios.

METODOLOGÍA

Para analizar los oxiesteroles en alimentos, tres muestras de carne de bovino machaca (M1, M2 y M3) fueron adquiridos en los mercados locales de las ciudades mexicanas de Chihuahua y Hermosillo. El chicharrón se obtuvo a partir de dos pequeños productores y una planta industrial en la ciudad de Veracruz, México. Según el fabricante, estas muestras de chicharrón fueron fritas en aceite vegetal (CH3), mientras que las otras dos muestras artesanales se procesaron con manteca de cerdo (CH1 y CH2). Por último, tres muestras de camarón secado al sol (C1, C2 y C3) fueron

adquiridos en cooperativas de pescadores ubicados en las ciudades de Tepic y Veracruz, México. Todas las muestras se envasaron en bolsas de plástico al vacío y se almacenaron a -18 °C hasta su análisis. Para el modelo experimental, treinta ratas Wistar macho fueron aleatoriamente distribuidas en tres grupos de 10 ratas cada uno. El diseño de las dietas experimentales consistió en la dieta estándar suplementada con 1% (peso/peso) de colesterol puro, ó 1% (peso/peso) para el grupo *colesterol*; de una mezcla de colesterol oxidado y colesterol para el grupo *oxiesteroles +colesterol*, administradas durante ocho semanas. Al grupo *testigo* de animales se le ofreció la dieta estándar durante el mismo período. Los animales se mantuvieron en condiciones de bioterio tal y como se describe en la norma oficial mexicana[6] teniendo acceso libre a la dieta y agua, monitoreando su peso corporal cada semana. Al sacrificio de los animales se obtuvieron muestras de suero y con ayuda de estuches de diagnóstico clínico se determinaron pruebas bioquímicas como colesterol, triacilglicéridos, LDL/HDL y proteína C-ultrasensible (PCR-us). Al mismo tiempo, se cuantificaron los niveles séricos del Factor de Necrosis Tumoral-α (TNF-α) y la resistina por medio de un ensayo ELISA, el cual es una técnica cuantitativa de inmunoensayo enzimático sandwich en el que un anticuerpo monoclonal específico para la rata TNF-α ha sido pre-revestido sobre una microplaca. La intensidad del color medida es proporcional a la cantidad de rata TNF-α ligado a la etapa inicial. Los valores de las muestras se leen a partir de una curva estándar. Un ensayo similar se empleó para las mediciones de resistina.

La aorta, hígado, riñón y tejido adiposo se extirparon y pesaron, conservando una porción del tejido en formol-calcio al 10% y otra en congelación a -70°C. El estudio histológico se realizó con las técnicas de hematoxilina-eosina, y rojo oleoso.

Para el análisis de Ox de los alimentos, así como en las muestras biológicas previamente congeladas, se realizaron dos extracciones pre-analíticas: la técnica de Folch para extraer los lípidos, y posteriormente una saponificación en frío para obtener los Ox. La identificación y cuantificación del colesterol y Ox se llevó a cabo mediante un cromatógrafo de gases marca Hewlett-Packard, modelo 6890 con una columna HP-1 de metilsiloxano (30 m x 0.32 mm i.d. x 0.25 mm de espesor). La temperatura del horno fue programada en un rango de 180-300 °C, a una tasa de 3 °C/min. Se utilizó nitrógeno como gas acarreador a un flujo de 3 mL/min. Las temperaturas del inyector y FID fueron ambas de 300 °C.

RESULTADOS

Entre los resultados más significativos obtenidos en este trabajo destaca que en los tres alimentos se identificó la presencia de Ox, y de estos en mayor cantidad del 7-cetocolesterol: chicharrón artesanal lote 1 (2.72±0.02 mg/100g), machaca H1 (2.2±0.10 mg/100g) y camarón 2 (6.8±0.01 mg/100g) ($p<0.001$). También se identificó el colestanotriol, de importancia para experimentos *in vivo*. En las muestras de camarón, se obtuvo la mayor concentración de Ox siendo 7β-hidroxicolesterol, 7-cetocolesterol y 5,6α-epoxicolesterol los más numerosos.

La mezcla de oxiesteroles formados por calentamiento para su administración en las dietas de las ratas Wistar se describe en la Tabla 1.

Tabla 1. Composición de la mezcla de oxiesteroles.

Componentes	Peso %
7α-hidroxicolesterol	3.4
7β-hidroxicolesterol	2.6
5,6β-epoxicoesterol	20.0
5,6α-epoxicolesterol	2.0
20α-hicroxicolesterol	4.4
7-cetocolesterol	11.6
Colestanotriol	2.7
25-hidroxicolesterol	0.6
Ox no identificados	22.6
Colesterol	30.0

La administración de oxiesteroles dietarios provocó cambios en los parámetros séricos de los grupos experimentales; el colesterol se encontró significativamente elevado en el grupo *colesterol* (105.7±4.1mg/dL) con respecto al grupo *testigo* (82.1±3mg/dL) y al grupo *oxiesteroles+colesterol* (70.2±1.6mg/dL) ($p<0.001$); los triacilglicéridos se encontraron significativamente incrementados en los grupos *oxiesteroles+colesterol* (154.7±1mg/dl) y *colesterol* (164.2±12.3mg/dL) en relación al *testigo* (127.3±7mg/dL) ($p<0.001$); igualmente los niveles de LDL aumentaron significativamente en los grupos *oxiesteroles+colesterol* (37.2±2.6 mg/dL) y el *colesterol* (74.1±2.6mg/dL) en relación al *testigo* (46.0±1 mg/dL) ($p<0.001$). No hubo diferencia significativa en los valores de HDL entre los tres grupos. En cuanto al TNF-α, la resistina y la PCR-us, se detallan en la Tabla 2.

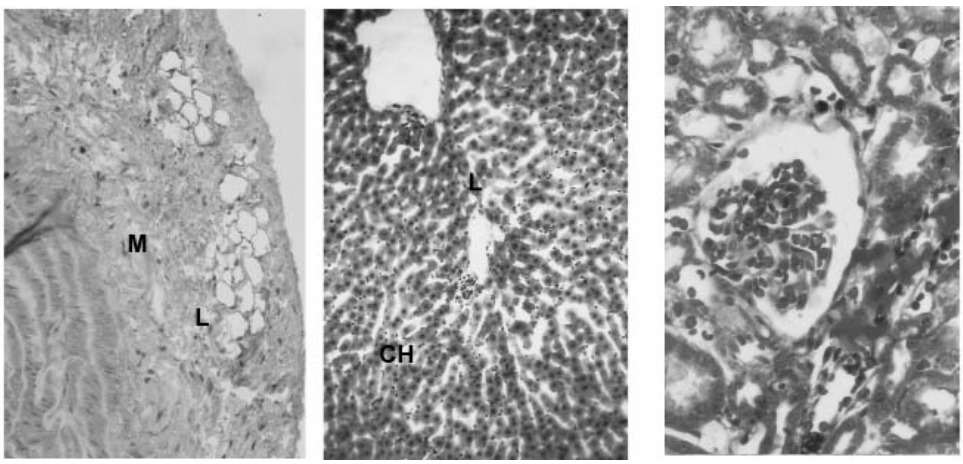
Tabla 2. Niveles séricos de TNF-α, resistina y PCR-us en ratas Wistar.

	testigo	colesterol	oxiesteroles+colesterol
TNF-α (pg/mL)	1.7±0.7[a]	2.2±0.2[a]	3.8±0.2[b*]
resistina (ng/mL)	0.47±0.05[a]	0.44±0.10[a]	1.29±0.142[b*]
PCR-us (mg/L)	0.37±0.04[a]	0.87±0.07[a]	1.05±0.032[b*]

(a, b) *$p<0.05$

Con respecto a los órganos extraídos, el peso del tejido adiposo fue significativamente elevado en el grupo *oxiesteroles+colesterol* (23.5±1.1 g) comparado con los grupos *testigo* (11.8±1.3 g) y *colesterol* (13.5±3.7 g) ($p<0.001$); asimismo, hubo un incremento significativo en el peso de los riñones del grupo *oxiesteroles+colesterol* (2.7±0.3 g) en relación al grupo *testigo* (2.±0.4 g) y al grupo *colesterol* (2.3±0.1 g) ($p<0.001$). En el análisis histológico se observaron cambios en todos los tejidos del grupo *oxiesteroles+colesterol*, a nivel vascular caracterizado por proliferación de células musculares lisas y linfocitos; presencias de lípidos en el subendotelio y capa adventicia, y esteatosis grado 1 en hígado así como atrofia del glomérulo renal (Imagen 1).

Imagen 1. Efecto de oxiesteroles en la estructura histológica de aorta, hígado y riñón.



A=adventicia; M=media; L=lípidos; VC=vena central; CH=cordón de hepatocitos y AG=atrofia glomerular. Tinción hecha por la técnica de rojo oleoso con una amplificación de 40X.

La cromatografía de gases mostró cambios reducidos de colesterol en el grupo *oxiesteroles+colesterol*. Se identificaron 7-cetocolesterol, 7α-hidroxicolesterol y 5,6β-epoxicoesterol en los tres órganos, y se detectó la presencia de colestanotriol y 25-hidroxicolesterol sólo en hígado y riñón, respectivamente.

DISCUSIÓN

En este estudio, las diferencias observadas en la concentración de oxiesteroles identificadas en las muestras de chicharrón pueden ser atribuidas a diversos factores como edad, raza, alimentación, condiciones de almacenamiento y empaque del producto, así como la exposición a la luz por largos períodos de tiempo, que favorecen la foto-oxidación del colesterol. Debido a los procesos de deshidratación ó dehidrogenación de algunos productos cárnicos, los productos primarios de la oxidación del colesterol son el 7α-hidroxiperoxicolesterol y 7α-hidroxicolesterol, mismos que por su inestabilidad química se transforman en 7-cetocolesterol. Esto puede explicar la concentración significativamente elevada de este Ox en las muestras de machaca. En el caso de las muestras de camarón seco, la gran variedad de oxiesteroles puede atribuirse a la foto-oxidación del colesterol que promueve la formación de radicales libres, a la formación de oxígeno singulete, ó bien a un contenido considerable de ácidos grasos poliinsaturados susceptibles de formar peróxidos libres que favorecen la oxidación del colesterol[7].

En cuanto a los resultados observados en el modelo animal, se sabe que existen ciertos Ox endógenos capaces de activar genes lipogénicos en el tejido graso o en el hígado. Considerando lo anterior, el incremento de grasa abdominal en el grupo de ratas Wistar alimentadas con la dieta *oxiesteroles+colesterol* 1% pudo deberse a que los Ox dietarios también son capaces de activar genes lipogénicos. En varios estudios se ha demostrado que los Ox son un fuerte inhibidor de la hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A-reductasa, que regula la síntesis de colesterol endógeno. A ello puede deberse el cambio en el perfil sérico de colesterol en los animales alimentados con *oxiesteroles+colesterol* 1%; de manera semejante el aumento de los triacilglicéridos en este mismo grupo de animales obedece a que se ha demostrado que los oxiesteroles son reguladores de la enzima responsable de la síntesis de ácidos grasos libres. La presencia de lípidos en la adventicia de la aorta de los animales alimentados con *oxiesteroles+colesterol* 1%, comprueba lo observado por otros autores[8]. En este mismo grupo, la esteatosis hepática probablemente obedece al aumento significativo de niveles séricos de triacilglicéridos, mismo que ha sido demostrado en animales con síndrome metabólico. Referente a los cambios en tejido renal, la atrofia glomerular pudo deberse a que los oxiesteroles alteran la permeabilidad del endotelio a moléculas como la albumina y la glucosa. Si bien es cierto que en hígado y riñón no se identificó el mismo número de oxiesteroles administrados en la dieta, ello no fue el determinante de los cambios histológicos, debido a que en otros estudios se sugiere que los oxisesteroles son selectivamente absorbidos. También, se ha demostrado que el 7-cetocolesterol y el 7α-hidroxicolesterol tienen una participación en la regulación de ciertas citoquinas y adiquinas involucradas en la promoción de procesos inflamatorios del endotelio, como lo son el TNF-α y la resistina[5], eventos primarios del proceso aterogénico, por lo que sus valores elevados pueden explicar el ateroma en la aorta observado en los animales experimentales.

Por otra parte, es bien sabido que algunos marcadores inflamatorios tales como PCR-us se pueden usar como una forma de evaluar el riesgo cardiovascular. En este trabajo, los niveles de PCR-us se elevaron en las ratas que recibieron la dieta de Ox con respecto a las que se les administró la dieta de colesterol o estándar. Basados en los resultados de la PCR-us en relación con los niveles de resistina que también aumentaron en las ratas que recibieron Ox, se puede plantear la hipótesis de que la resistina también puede jugar un papel como un buen marcador de riesgo cardiovascular, que ya se ha demostrado previamente en la población con diabetes tipo 2 y en pacientes con riesgo cardiovascular.

CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio permiten establecer que los alimentos analizados son ampliamente consumidos en México, por lo tanto una parte de la población está expuesta a los Ox. Este hecho podría estar asociado a la incidencia de la aterosclerosis y otras enfermedades crónico-degenerativas. Por esto es necesario desarrollar tecnologías de almacenamiento y procesamiento apropiadas con el fin de reducir la cantidad de Ox en alimentos tradicionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vihervaara T, Janse M, Uronen L, Ohsaki Y, Ikonen E, Olkkonen M. Cytoplasmic oxysterol-binding protein:sterol sensor sor transporters? Chem and Phys of Lipids.2011;164:443-450.
2. Griffiths W, Crick P, Wang Y. Methods for oxysterol analysis:Past, present and future. Biochem Pharmacol.2013;86:3-14.
3. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Secretaría de Salud, México, D.F.
4. Leoni V and Caccia C. Oxysterols as a biomarkers in neurodegenerative diseases.Chem and Phys of Lipids.2011;164:515-524.
5. Soto-Rodríguez I, Alexander A, Zamudio A, Camara M, Hernandez G, García HS. Alteration of some inflammatory biomarkers by dietary oxysterols in rats.Inflammation.2012;35:1302-1307.
6. SAGDPA. 1999. *Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio*. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación: México. Norma Oficial Mexicana:NOM-062-ZOO-1999.
7. Hernández AJ, Ochoa AA, Valerio G, Soto-Rodríguez I, Rodríguez-Estrada TM, García HS. Cholesterol oxidation and Astaxanthin degradation in shrimp during sun drying and storage. Food Chem. En prensa 2013.
8. Vaya J. The association between biomarkers in the blood and carotid plaque composition,focusing on oxidized lipids,oxisterols and plaque status. Biochem Pharmacol.2013; 86:15-18.

Cronodisrupción del ritmo circadiano actividad/inactividad producido por una dieta hipergrasa en ratas y reconsolidación mediante dieta de aporte proteico suplementada con triptófano y tirosina

Bravo, R.
Cubero, J.
Franco, L.
Mesa, M.
Galán, C.
Ruiz-Moyano, S.
Rodríguez, A. B.
Barriga, C.

Cronodisrupción del ritmo circadiano actividad/inactividad producido por una dieta hipergrasa en ratas y reconsolidación mediante dieta de aporte proteico suplementada con triptófano y tirosina

Bravo, R.[1]; Cubero, J.[1,2]; Franco, L.[1]; Mesa, M.[1]; Galán, C.[1]; Ruiz-Moyano, S.[3]; Rodríguez, A. B.[1]; Barriga, C.[1]

1 Laboratorio de Crononutrición. Departamento de Fisiología. Facultad de Ciencias. Universidad de Extremadura. Badajoz (España).
2 Laboratorio de Educación para la Salud. Área de Didáctica de las Ciencias Experimentales. Universidad de Extremadura. Badajoz (España).
3 Grupo de Investigación de Nutrición y Bromatología. Departamento de Producción Animal y Ciencia de los Alimentos. Escuela de Ingenierías Agrarias. Universidad de Extremadura. Badajoz (España).

RESUMEN

La Cronobiología es la ciencia que estudia las funciones biológicas que siguen una oscilación periódica, es decir, los biorritmos. Casi todos los procesos fisiológicos se caracterizan por presentar una ritmicidad, como es el caso del ritmo sueño/vigilia, los patrones de alimentación o la actuación de determinadas hormonas y neurotransmisores. Nuestro grupo de investigación se propuso como objetivo estudiar si la obesidad, un problema creciente en términos de Salud Pública, puede ser una causa del desencarrilamiento de los ritmos biológicos en los seres vivos. Se utilizaron ratas de la cepa wistar que fueron sometidas a un engorde experimental mediante una dieta hipergrasa registrándose durante el engorde sus ciclos de actividad/inactividad por actimetría. Los resultados mostraron una cronodisrupción en las variables cronobiológicas del ritmo circadiano actividad/inactividad. Seguidamente las ratas obesas siguieron una dieta de aporte proteico basada en los principios de la crononutrición y suplementada con los aminoácidos triptófano y tirosina. Esta segunda dieta resultó ser más efectiva a la hora de perder más peso y reconsolidar parcialmente su biorritmo de actividad/inactividad, frente a las ratas obesas que tomaron la dieta de aporte proteico sin suplementos de aminoácidos.

INTRODUCCIÓN

Hoy en día, la obesidad es considerada como epidemia mundial de prevalencia creciente y constituye uno de los principales problemas de salud pública en las sociedades desarrolladas. Su re-

Correspondencia: R. Bravo. rbravo@unex.es

lación con el síndrome metabólico le apunta como un factor de riesgo de muerte prematura. Entre las causas principales de la prevalencia de la obesidad están los estilos de vida sedentarios, las dietas hipercalóricas y los factores genéticos que desembocan en un incremento del tejido adiposo corporal (Aviram y cols. 2011).

La sincronización del organismo con el medio externo se lleva a cabo gracias a la presencia de nuestros relojes biológicos. Una de las últimas incorporaciones al grupo de estos relojes han sido los encontrados en el tejido adiposo. El tejido graso que había sido considerado tradicionalmente como una reserva estática de energía para el organismo, adquiere un nuevo papel presentándose como un órgano endocrino capaz de producir sustancias bioactivas como pueden ser las adipoquinas. Así, hormonas como por ejemplo, la leptina, son secretadas por el tejido adiposo blanco presentando ritmicidad circadiana, la cual puede verse alterada por altos niveles de masa grasa (Lee, 2011; Challet, 2012).

Teniendo en cuenta que la degradación de patrones circadianos en el organismo provocan alteraciones en el estado de salud, nuestro grupo de investigación se propuso abordar el estudio cronobiológico del ritmo circadiano actividad/inactividad durante un engorde experimental. Asimismo nos planteamos un segundo objetivo consistente en aplicar una dieta de aporte proteico como método de adelgazamiento suplementada con precursores de neuroromediadores, participantes directos en la regulación de los ritmos circadianos. Estos aminoácidos se eligieron en base de ser precursores de neuromediadores capaces de intervenir en la regulación de los ritmos circadianos. Así, la tirosina se eligió como precursora de las hormonas catecolaminas y el aminoácido esencial triptófano como precursor del sincronizador melatonina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales

Se emplearon 26 ratas macho de la cepa wistar con cuatro meses de edad proporcionadas por la Unidad de Animalario de Badajoz de la Universidad de Extremadura. Durante todo el estudio los roedores se alojaron en jaulas de metacrilato de 25x25x25 cm y ubicados en una sala insonorizada, acondicionada a una temperatura de 24±1 ºC y un fotoperiodo de 12:12 horas de luz y oscuridad.

El estudio fue aprobado por el comité bioético de la Universidad de Extremadura en armonía con el Instituto Nacional de la Guía de la Salud para el Cuidado y el Uso de Animales de Laboratorio. Asimismo, se cumplió el Real Decreto 1201/2005 de 10 de Octubre de 2005 sobre la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.

Grupos de Animales y Duración del Estudio

El estudio constó de una primera fase de engorde (A) y una segunda fase de adelgazamiento (B):

A) Fase de engorde: Se hicieron 2 grupos de estudio. Un primer grupo (control) de 10 ratas y un segundo grupo (engorde) formado por 16 roedores. La fase de engorde se llevó a cabo durante 16 semanas. Durante este tiempo se procedió a las medidas de la actividad locomotora diaria en dichas ratas.

B) Fase de adelgazamiento: El grupo de 16 ratas con exceso de peso corporal, una vez sometidas a la Fase A, fue dividido en otros dos subgrupos: el primero destinado a tomar una dieta de aporte proteico adaptada a ratas y un segundo grupo que además de tomar la dieta proteica recibió una suplementación de tirosina y triptófano. El grupo control fue siempre el mismo tanto para la fase de engorde como de adelgazamiento. Esta segunda fase B se llevó a cabo durante 6 semanas. El primer día de la séptima semana se procedió a pesar las ratas por última vez seguido de su sacrificio por decapitación

Dietas Experimentales

Para el desarrollo de la fase de engorde se empleó una dieta comercial (*230 HF* de Safe©) hipercalórica con un 35,9 % de grasas y un 35 % de sacarosa. Para la fase de adelgazamiento se diseñó una dieta de aporte proteico adaptada a ratas utilizando como base las barritas PROTEIFINE© (YSONUT S.L.), suplementadas con todos los requisitos nutricionales para estos animales descritos por Aparicio y cols., (2011). El grupo de ratas tratado con la administración de triptófano y tirosina recibió una administración diaria de 125 mg de triptófano y 475 mg de tirosina en el momento de apagado de luces (18:00 h) mediante cánula orogástrica.

Análisis de los parámetros cronobiológicos y estudio estadístico

La recogida de datos de actividad se llevó a cabo mediante actimetría. Dichos datos eran registrados por un ordenador y mediante el software *DAS 24*© para su posterior estudio cronobiológico y estadístico.

El cálculo de los parámetros cronobiológicos se realizó con el software *Ritme*©; por su parte el estudio estadístico se llevó a cabo mediante el software *Graphpad Prism v.6.01*©, en el que se realizaron los estudios estadísticos descriptivos e inferenciales. De esta forma se obtuvieron las medias de actividad así como el MESOR, amplitud y acrofase.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

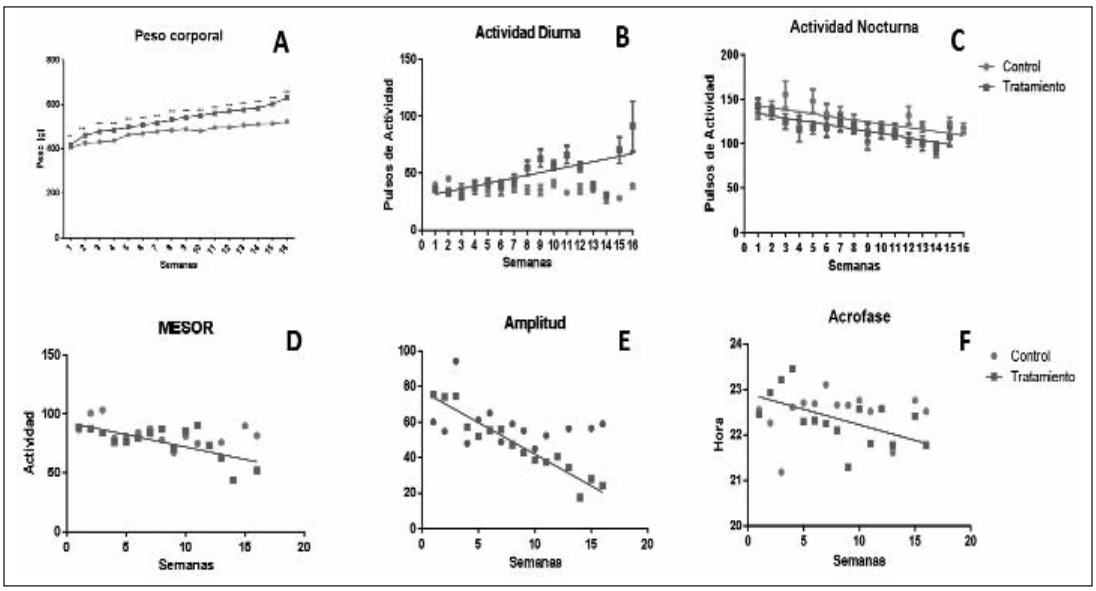
Fase de Engorde

La obesidad, problema cada vez más presente en la población mundial, es una condición fisiopatológica muy compleja con causas genéticas, psicológicas y/o ambientales, que se van incrementando por factores dietéticos y el estilo de vida sedentario. Tanto el sobrepeso como la obesidad presentan numerosas características comunes como: un alto índice de masa corporal, disfunción endotelial, aterosclerosis, hipertensión arterial, insulinorresistencia y consecuentemente diabetes mellitus tipo II entre otras muchas alteraciones fisiológicas.

Para llevar a cabo estudios de investigación, se han empleado ratas Zucker (genéticamente obesas), dietas de cafetería, o bien dietas comerciales que induzcan la obesidad. Ésta última opción fue la que utilizó nuestro grupo de investigación, ya que estas dietas, además de cumplir su misión inductora de obesidad, aseguran la presencia de todos los nutrientes esenciales. Así, con la dieta comercial *230 HF* de *SAFE*©, durante el proceso de engorde, se observó un claro aumento del peso corporal en las ratas tratadas frente al grupo control (Fig. 1A). Los valores alcanzados por los animales a los que se les administró la dieta hipergrasa han sido corroborados con anterioridad como valores propios de obesidad en ratas y con dietas similares (Nagatomo y cols., 2012).

A medida que avanzó el estudio de engorde, los datos de actividad media medidos mediante actimetría mostraron un aumento de la actividad diurna en las ratas (periodo de sueño), que iban aumentando de peso con respecto a las ratas controles (Fig. 1B). Asimismo, durante todo el tiempo, las ratas inducidas a la obesidad presentaron una menor actividad durante el periodo nocturno (tiempo de vigilia) con respecto al grupo control (Fig. 1C). Los parámetros cronobiológicos de las ratas tratadas con la dieta hipercalórica mostraron una disminución progresiva en el MESOR, amplitud y acrofase de su ritmo circadiano actividad/inactividad (Fig. 1D-F); por su parte, las ratas controles no mostraron variación estadística en estos parámetros estudiados. La degradación de estas variables circadianas puede ser debido a que el incremento del tejido adiposo hasta los niveles de obesidad, podría cambiar la producción circadiana de determinadas adipoquinas (Mendoza y cols., 2008). Además, estudios recientes han puesto de manifiesto que en ratas que han alcanzado la obesidad experimental sufren degradaciones circadianas en la expresión de determinados genes, tanto en el tejido adiposo como en el hígado, como pueden ser la disminución de la amplitud en dicha expresión o incluso cambios de fase (Koshaka y cols., 2007).

Figura 1. Variables medidas durante 16 semanas de administración de una dieta hipergrasa a 16 ratas (tratamiento) y una dieta standard a 10 ratas (control).



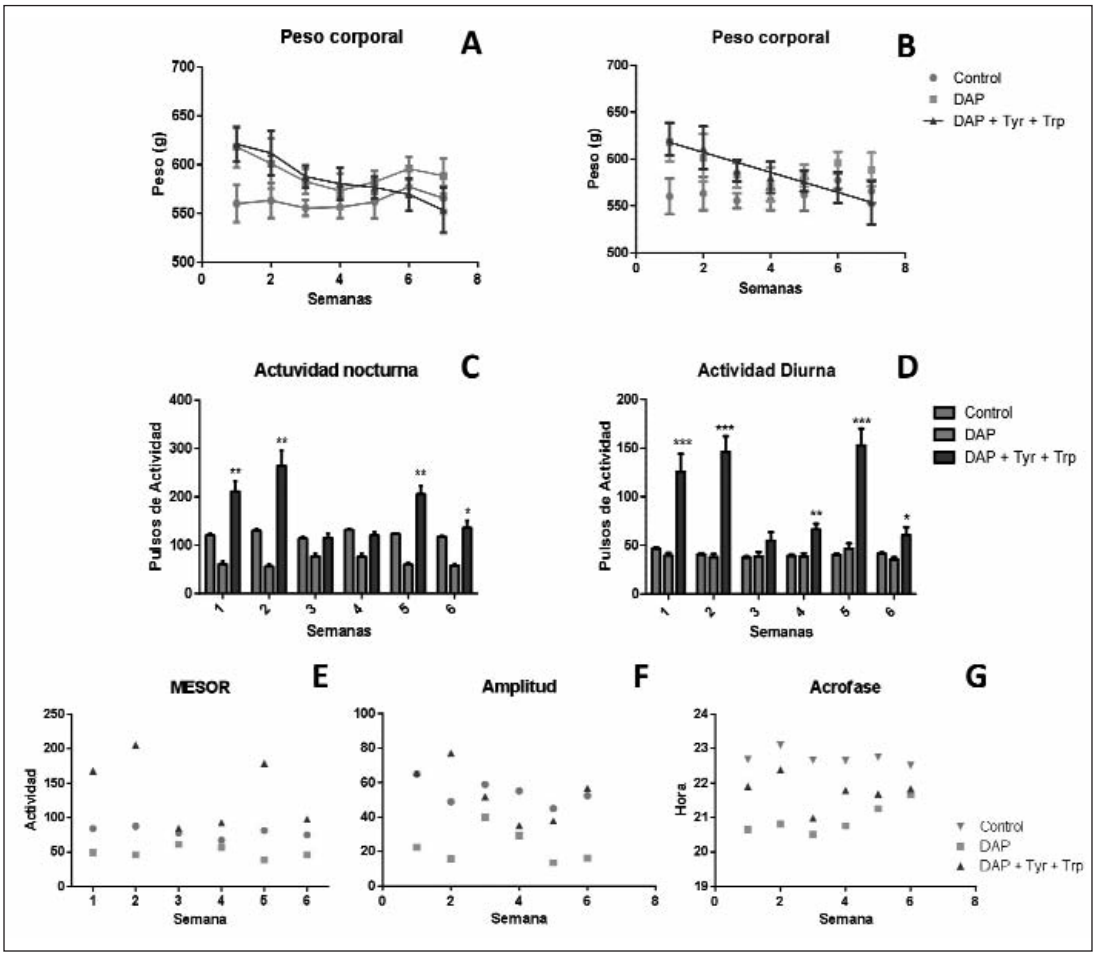
A) Peso corporal: **p<0,01 y ***p<0,001 con respecto al control . B) Actividad diurna: Correlación positiva de la actividad a lo largo del tiempo de administración de la dieta hipergrasa en las ratas tratadas (Test de Spearman; p<0,01, R=0,6235). C) Actividad nocturna: Correlaciones negativas encontradas en las ratas controles (Test de Spearman; p<0,001, R= -0,8990) y en las ratas inducidas a la obesidad (Test de Spearman; p<0,001, R= -0,7765) a lo largo de las 16 semanas de estudio. D) MESOR: Correlación negativa en el MESOR de las ratas sometidas a la dieta hipergrasa (Test de Pearson; p<0,01; R= -0,6961). E): Amplitud: Correlación negativa en la amplitud de las ratas alimentadas con la dieta hipergrasa (Test de Spearman; p<0,001, R= -0,9594). F) Acrofase: Correlación negativa mostrada por las ratas alimentadas con la dieta hipergrasa durante el tiempo de estudio (Test de Spearman; p<0,05, R= -0,3152).

Fase de Adelgazamiento

Las dietas de aporte proteico han sido descritas como una alternativa eficiente a las dietas habituales. Estas dietas contienen todos los aminoácidos esenciales, así como los micronutrientes minerales y vitamínicos en las proporciones necesarias, presentando una cantidad reducida y adecuada de lípidos y de glúcidos (Jarne, 2012). Nuestro grupo de investigación decidió suplementar esta dieta con dos aminoácidos: tirosina precursora de las catecolaminas (neuromediadores de la vigilia), y triptófano el cual es esencial para la síntesis de la melatonina, molécula clave en la regulación de los ritmos circadianos. Se eligió la cantidad de 125 mg de triptófano, por haber sido demostrada como adecuada en investigaciones previas para elevar los niveles de melatonina durante el periodo nocturno (Sánchez y cols., 2008). Asimismo, la cantidad del aminoácido tirosina (475 mg) se utilizó en relación 3:1 en el ratio tirosina/triptófano. La administración de estos dos aminoácidos se llevó a cabo en el momento de apagado de luces dado el carácter nocturno de las ratas. De hecho, estos roedores tienen la máxima producción tanto de melatonina como de las hormonas catecolaminas durante la fase de oscuridad, y el apagado de luces correspondería con el momento propicio para resincronizar sus ritmos circadianos.

Durante todo el proceso de adelgazamiento, las ratas sometidas a la dieta de aporte proteico (16 roedores) disminuyeron progresivamente de peso, en 6 semanas, hasta mostrar unos valores similares al grupo control. La dieta de aporte proteico suplementada con triptófano y tirosina, mostró una efectividad significativa en la pérdida de peso en comparación a la dieta de aporte proteico sin los aminoácidos añadidos.

Figura 2. Variables estudiadas durante las 6 semanas del estudio de adelgazamiento en los 3 grupos de ratas participantes: un grupo control (n=10), un grupo al que se le administró una dieta de aporte proteico (DAP) (n=8) y un grupo que fue tratado con una dieta de aporte proteico junto a 125 mg de triptófano y 475 mg de tirosina (DAP + Tyr + Trp) (en el momento de apagado de luces) (n=8).



A) Peso corporal de las ratas durante las 6 semanas de estudio y el primer día de la séptima semana (día de sacrificio). B) Peso corporal de las ratas durante las 6 semanas de estudio y el primer día de la séptima semana (día de sacrificio). Se observa una correlación negativa para el grupo de Dieta de aporte proteico suplementada con aminoácidos (Test de Pearson; $p<0,001$, $R=-0,9749$). C) Actividad locomotora nocturna: *$p<0,05$ y **$p<0,001$ con respecto a los demás grupos. D) Actividad locomotora diurna: *$p<0,05$ y **$p<0,001$ con respecto a los demás grupos. E,F y G) MESOR, amplitud y acrofase de los grupos estudiados.

La determinación de la actividad locomotora durante las 6 semanas correspondientes al estudio del adelgazamiento, reveló que las 8 ratas sometidas a la dieta de aporte proteico suplementada con triptófano y tirosina, presentaron una mayor actividad nocturna (periodo de vigilia) con respecto a los demás grupos de estudio. Las ratas de adelgazamiento con la dieta de los aminoácidos añadidos, mostraron un incremento de actividad durante la fase diurna (periodo de sueño). Los estudios de los parámetros cronobiológicos, MESOR, amplitud y acrofase, revelaron que las ratas tratadas con la dieta de aporte proteico suplementada con triptófano y tirosina, presentaron unos valores más cercanos al grupo control de estudio (ratas con normopeso) en relación al grupo de animales que tomaron la dieta de aporte proteico sin la suplementación de dichos aminoáci-

dos. En ningún caso se encontró una correlación estadística en el estudio de la evolución de los parámetros del ritmo circadiano actividad/inactividad, razón por la que se omiten dichas figuras.

La alta actividad locomotora en las ratas con la dieta de aporte proteico más aminoácidos, podría deberse al incremento de las hormonas catecolaminas y melatonina durante su periodo de actividad, que al ser animales nocturnos corresponden al periodo de oscuridad. Este hecho está en concordancia con resultados obtenidos previamente. Así, la administración de L-Dopa o de fenilalanina provoca un incremento de los niveles de catecolaminas (Cubero y cols., 2013), en animales de laboratorio. De igual forma, cuando se administra triptófano al atardecer, un aumento de melatonina con una acrofase a las 02:00h, fue apreciado por Sanchez y cols., (2008) utilizando este modelo animal.

Nuestro modelo animal mostró que los animales estaban muy activos tanto durante el periodo de vigilia como de sueño. Por tanto, en un futuro estudio se debería de profundizar en este hecho, ajustando las concentraciones de tirosina solo para que actúe en la actividad locomotora durante la fase de actividad (periodo nocturno en las ratas). Además, el exceso en la producción de catecolaminas podría solapar la acción resultante de un aumento en la amplitud del ritmo de secreción de melatonina, responsable de la inactividad en la fase de descanso.

A la vista de nuestros resultados podemos concluir que la obesidad en las ratas degrada los ritmos biológicos, y que las dietas de aporte proteico suplementadas con aminoácidos precursores de hormonas y neuromediadores que sigan los principios de la Crononutrición, constituyen una alternativa real y efectiva tanto para la pérdida de peso como para el restablecimiento de los biorritmos.

AGRADECIMIENTOS

Rafael Bravo ha sido beneficiario de una dotación económica por parte de la Junta de Extremadura (Fondos FEDER, GR10003). Asímismo, esta investigación ha sido financiada por los *Laboratorios Ysonut S.L*. Por último, los autores desean expresar su gratitud a María Reyes Panadero, directora del Servicio de Animalario de la Universidad de Extremadura por su asistencia técnica.

BIBLIOGRAFÍA

Aparicio VA, Nebor E, Kapravelou G, Sánchez C, Porres JM, López-Jurado M, Aranda P. El entrenamiento de fuerza reduce la acidosis metabólica y la hipertrofia hepática y renal consecuentes del consumo de una dieta hiperproteica en ratas. *Nutr Hosp*. 2011; 26 (suppl 6):478-486.

Cubero J, Bravo R, Franco L, Galán C, Rodríguez AB, Jarne C, Barriga C. La administración suplementaria del aminoácido esencial fenilalanina afecta al ritmo circadiano de actividad/inactividad en tórtolas collarizas. *Nutr Clin Diet Hosp.* 2013; 33 (suppl 1): 28.

Challet E. Cronobiología. Bases y aplicaciones en la nutrición. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana. 2012.

Jarne C. Dietas de aporte proteico y complementos nutricionales en los tratamientos corporales. En Medicina estética y antienvejecimiento. 2012. Madrid, Editorial Médica Panamericana.

Koshaka A, Laposky AD, Ramsey KM, Estrada C, Joshu C, Kobayashi Y, Turek FW, Bass J. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metabol*. 2007; 6:414-421.

Lee EB. Obesity, leptin, and alzheimer´s disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1243: 15-29.

Mendoza J, Pévet P, Challet E. High-fat feeding alters the clock synchronization to light. *J Physiol*. 2008; 586(Suppl 24): 5901-5910.

Nagatomo F, Fujino H, Kondo H, Takeda I, Tsude K, Ishidara A. Highfat diet-induced reduction of peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α messenger RNA levels and oxidative capacity in the soleus muscle of rats with metabolic syndrome. *Nutr Res*. (2012); 32: 144-151.

Sánchez S, Sánchez CL, Paredes SD, Rodríguez AB, Barriga C. The effect of tryptophan administration on the circadian rhythms of melatonin in plasma and the pineal gland of rats. *J Appl Biomed*. 2008: 6:177-186.

CENTRAL LECHERA
ASTURIANA