

Síndrome metabólico: Consideraciones perioperatorias.

¹Luis Federico Higgins Guerra.

¹Anestesiólogo. Hospital San Ángel Inn Chapultepec, Ciudad de México.

Presidente de Anestesiólogos Mexicanos en Internet, A.C.

luishiggins@yahoo.com

Resumen

El Síndrome metabólico es una epidemia de rápido crecimiento mundial, la modificación del estilo de vida y el uso de farmacoterapia individual del síndrome metabólico han sido recomendados como estrategias de prevención primaria y secundaria. La resistencia a la insulina y la obesidad central son ampliamente reconocidas como el mecanismo patogénico del síndrome. La resistencia a la insulina comúnmente se manifiesta como hiperglucemia en el perioperatorio. El síndrome metabólico se caracteriza por: obesidad central (tronco), resistencia a la insulina, niveles de lípidos alterados e hipertensión arterial sistémica.

La resistencia a la insulina es un componente clave en este síndrome y parece ser el resultado de un defecto primario en el transporte de glucosa en el músculo esquelético. Las estrategias preoperatorias no deben ser suspendidas por los beneficios derivados de los efectos pleiotrópicos. La movilización perioperatoria temprana y el ejercicio han mostrado alguna mejoría pero su papel debe ser aclarado de manera definitiva. El bloqueo neuroaxial, en pacientes con síndrome metabólico, y su impacto en la morbilidad perioperatoria aún son desconocidos. El papel del anestesiólogo incluye la identificación de los pacientes con síndrome metabólico y que estén en riesgo de presentar resistencia a la insulina perioperatoria, e implementar las maniobras de manejo requeridas.

Palabras clave. Síndrome metabólico, obesidad, resistencia a la insulina, manejo anestésico.

Abstract

Metabolic syndrome is a fast-growing global epidemic, lifestyle modification and the use of single-drug therapy of metabolic syndrome have been recommended as primary and secondary prevention strategies. Central obesity and insulin resistance are widely recognized as the pathogenic mechanism of the syndrome. Insulin resistance is commonly manifested as in the

perioperative hyperglycemia. The metabolic syndrome is characterized by: central obesity (trunk), insulin resistance, altered lipid and systemic arterial hypertension levels.

Insulin resistance is a key component in this syndrome, and appears to be the result of a primary defect in glucose transport in skeletal muscle. Preoperative standards should not be suspended by the benefits derived from the pleiotropic effects. Early perioperative mobilization and exercise have shown some improvement but its role must be clarified definitively. The blockade neuraxial, in patients with metabolic syndrome, and its impact on perioperative morbidity and mortality are still unknown. The role of the anesthesiologist includes the identification of patients with metabolic syndrome and are at risk of presenting perioperative insulin resistance, and implement the required handling maneuvers. Key words. Metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, anaesthetic management.

Introducción

El Síndrome Metabólico (SM) es una combinación de factores que comparten una etiología común, cada uno de los cuales es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, falla cardíaca congestiva), diabetes mellitus tipo II, apnea obstructiva del sueño, disfunción pulmonar y trombosis venosa profunda. Este SM se caracteriza por: obesidad central (tronco), resistencia a la insulina, niveles de lípidos alterados e hipertensión arterial sistémica.

La resistencia a la insulina es un componente clave en este síndrome y parece ser el resultado de un defecto primario en el transporte de glucosa en el músculo esquelético. Las características y definición del SM se presentan en la (tabla 1). Síndrome metabólico según la Fundación Internacional de Diabetes (FID). Se muestran en la¹ (Tabla 2).

Aunque no hay una definición precisa de SM, se considera al SM como una constelación de factores de riesgo lipídicos y no lipídicos que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo como manifestaciones de un estado de resistencia a la insulina cuyo origen parece ser genético o adquirido en útero.

No se trata de una simple enfermedad, sino de un grupo de problemas de salud causados por la combinación de factores genéticos y factores asociados al estilo de vida, especialmente la sobrealimentación y la ausencia de actividad física; de forma que el exceso de grasa corporal (principalmente la abdominal) y la inactividad física favorecen al desarrollo de insulinoresistencia.

Tabla 1. Características del síndrome metabólico

Criterios	Organización mundial de la salud (1999)	Programa nacional de educación del colesterol para adultos (2001) (NCEP)	Federación internacional de diabetes (2006) FID
Imprescindible	Diabetes mellitus, alteración glucosa en ayuno, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y al menos dos de los siguientes	Tres o más de los siguientes factores de riesgo:	Obesidad central más dos de los siguientes:
Obesidad central	Relación cintura-cadera 90 cm en hombres y 85 cm en mujeres o IMC > 30 kg/m ²	Circunferencia cintura 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres	Circunferencia cintura: 94 cm en hombres, 80 cm en mujeres (Aplicable a diferencias étnicas)
Resistencia a la insulina	Diabetes mellitus o alteración glucosa en ayuno, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina	Glucosa en ayuno en plasma >100 mg/dL (5.6 mM)	Glicemia en ayuno >100 mg/dL (5.6 mM) o diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo II.
Perfil lipídico	Triglicéridos en suero 1.7 mM y/o HDL-C 0.9 mM (35 mg/dL) en hombres y 1.0 mM (39 mg/dL) en mujeres	Triglicéridos 150 mg/dL (1.7 mM) HDL-C < 40 mg/dL (1.03 mM) en hombres y < 50 mg/dL (1.29 mM) en mujeres	Triglicéridos >150 mg/dL HDL-C < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres o tratamiento específico para dislipidemia.
Hipertensión	TA: 140/90 mmHg	Sistólica 130 ó diastólica 85 mmHg	Sistólica 130 ó diastólica 85 mmHg o tratamiento de HTA previa.

IDF: Interna onal Diabetes Federa on NCEP ATP III: Na onal Cholesterol Educa on Program Adult Treatment Panel III. WHO: World Health Organiza on.

Tabla 2. Definición de síndrome metabólico según la FID

Obesidad central: circunferencia de cintura 94 cm para hombres y 85 cm en mujeres, con valores étnicos específicos para diferentes grupos
Además de los siguientes cuatro factores
1. Triglicéridos séricos elevados: 150 mg/dL (1.7 mmol/L), o tratamiento específico para hipertrigliceridemia.
2. Colesterol HDL disminuido: < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) para hombres y < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) para mujeres
3. Presión sanguínea sistólica 130 mm Hg o diastólica 85 mm Hg o hipertensión arterial previamente diagnoscada con tratamiento adecuado.
4. Glucosa en ayunas 100 mg/dL (5.6 mmol/L) o diagnóstico previo de Diabetes Tipo II.

Fuente: Diabetes Federa on 2006. Disponible en www.idf.org/webdata/docs/MeTS_def_update2006.pdf

Historia

En 1920, *Kylin*, médico sueco, fue el primero en describir una constelación de alteraciones metabólicas, siendo estas un factor de riesgo para enfermedad coronaria, aterosclerosis, hipertensión arterial, hiperglicemia y gota. El concepto de síndrome metabólico (Síndrome X) fue propuesto primero por *Gerald Reaven* en 1988. Propuso que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia derivan en hipertensión arterial, hiperlipidemia y diabetes mellitus, los cuales incrementan el riesgo de enfermedad coronaria.

Prevalencia

El 25% de la población general tiene resistencia a la insulina. Un tercio de los adolescentes (Europa y USA) con sobrepeso/obesidad tienen SM. El 4% del total de los adolescentes. 30%-50% de los niños con sobrepeso tienen SM. Estos niños tienen reducción de la capacidad para realizar ejercicio comparándolos con los niños control que tienen peso normal. Según datos proyectados para el 2020 sobre enfermedades crónicas, las tres cuartas partes de todas las muertes en el mundo serán de este tipo.

El 71% serán muertes por enfermedad cardiovascular y el 70% serán muertes debidas a la diabetes mellitus. En India y China hay más enfermedades cardiovasculares que en toda la población de países desarrollados a nivel mundial. Para el 2030 se proyecta que existan 366 millones de diabéticos a nivel mundial de los cuales 288 millones serán en países desarrollados. La India tiene y seguirá teniendo el número más alto de pacientes con diabetes mellitus en todo el mundo. La OMS señala que existe más de un billón de adultos con sobrepeso y 300

millones de personas obesas³.

Factores de riesgo

Sobrepeso/obesidad: adiposidad central. El peso normal no excluye el SM. Es lo de vida sedentario. Envejecimiento: 44% son mayores de 50 años. Diabetes mellitus: 75% en SM. Lipodistrofia por alteraciones genéticas: lipodistrofia congénita, lipodistrofia parcial familiar. Lipodistrofia por alteraciones adquiridas: lipodistrofia relacionada a la infección por virus HIV y su tratamiento antirretroviral.

Componentes del síndrome metabólico.

Resistencia a la insulina/hiperinsulinemia. Obesidad, particularmente de tipo visceral y central. Intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo II. Hipertensión arterial sistémica. Dislipidemia: elevación de triglicéridos, reducción HDL, incremento VLDL y LDL, incremento de lipoproteínas. Estado protrombótico: incremento del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), incremento del fibrinógeno, incremento del Factor Von Willebrand. Estado proinflamatorio: elevación de la proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral (TNF- α), Interleucina 6 (IL-6). Anormalidades vasculares, microalbuminuria, disfunción endotelial. Disminución y resistencia a la leptina y disminución de adiponectina. Hiperuricemia.

Obesidad en niños

La prevalencia de obesidad y sobrepeso en niños es similar a la de los adultos principalmente en países desarrollados, la cual también muestra un incremento en los últimos años. Desde 1986 varios países de América Latina y el Caribe muestran sobrepeso y obesidad, lo mismo está ocurriendo en países del Oriente Medio y África. La prevalencia de obesidad en niños de 5 a 12 años en Tailandia se incrementó de 12.2% a 15.6% en los últimos dos años. En Brasil se incrementó de 4.1% a 13.9% entre 1975 y 1997, 6.4% a 7.7% en China, entre 1991 y 1997. De 16% a 24% entre el 2002 y el 2007 en New Delhi India. El sobrepeso fue más común en áreas urbanas que en áreas rurales. Es solo un ejemplo de lo que está pasando en todo el mundo.

Los datos referentes al SM en niños son escasos, esto es debido en parte a la falta de consenso sobre su definición para niños. Sin embargo la FID incluye la circunferencia de la cintura como criterio obligatorio y dos o más de las otras variables de riesgo, igual a la del adulto. La incidencia fue de 5.6% en varones y 6.4% en niñas de

entre 6 y 12 años de edad. En Estados Unidos de Norteamérica la incidencia es de 8.6% en niños y adolescentes. El SM está asociado a daño neurocognitivo en adultos y no hay datos en niños al respecto⁴.

Fisiopatología

Obesidad central

La distribución anormal de la grasa juega un papel importante en la patogénesis del SM. La grasa visceral por sí misma es un fuerte determinante de la resistencia a la insulina, así como también de la función de las células beta (β). La circunferencia a nivel de la cintura es superior al índice de masa corporal como medida de la adiposidad visceral y ha sido usada ampliamente en la práctica clínica. La obesidad central también comparte una fuerte relación con otros componentes del SM.

El tejido adiposo es un órgano endócrino (hormonas, factores de crecimiento, citoquinas), su disfunción altera el metabolismo de los ácidos grasos libres hacia el hígado y el músculo, contribuye a la resistencia a la insulina empeorando la dislipidemia. La grasa visceral también secreta citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6), ambas llevan a una reducción de la secreción de adiponectina.

La distribución anormal de la grasa corporal juega un papel importante en la patogénesis del SM. Con el incremento del tejido adiposo intra-abdominal o visceral puede esperarse un flujo incrementado de ácidos grasos libres hacia el hígado a través de la circulación esplácnica, mientras el incremento de la grasa subcutánea abdominal liberaría productos de lipólisis hacia la circulación sistémica, evitando sus efectos en el metabolismo hepático (p. ej. producción de glucosa, síntesis de lípidos y secreción de proteínas protrombóticas como fibrinógeno y factor inhibidor del plasminógeno)⁵.

La grasa visceral por sí misma es un determinante importante de la sensibilidad a la insulina y la función de las células-beta. La adiposidad visceral, medida mediante la circunferencia de cintura (abdominal) correlaciona mejor con el riesgo de diabetes o enfermedad cardiovascular⁵.

La obesidad central también comparte una fuerte relación con otros componentes del SM ya que el tejido adiposo es un órgano endócrino activo que secreta numerosas sustancias bioactivas, incluyendo hormonas,

factores de crecimiento y citoquinas. La obesidad central (visceral) representa un tejido adiposo disfuncional cuyo metabolismo alterado conduce a un flujo incrementado de ácidos grasos libres hacia el hígado y músculos. Esto contribuye a una resistencia a la insulina que empeora la dislipidemia⁶. Además, la grasa visceral también secreta citoquinas pro-inflamatorias, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral. Los cuales, agregados a la reducción de la secreción de adiponectina, agravan la resistencia a la insulina⁷. A pesar de las diferencias potenciales en el mecanismo relacionado a un excesivo distribución del tejido adiposo abdominal, el diagnóstico clínico de SM no distingue entre un incremento entre la grasa subcutánea y la grasa visceral.

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina puede definirse como un estado donde hay disminución de respuesta biológica a la insulina a cualquier concentración. Se puede ver en embarazo, ayuno, diabetes mellitus tipo II, y se puede desarrollar en forma aguda en pacientes quirúrgicos, traumáticos y crónicos. Representa un amplio espectro clínico que asciende progresivamente desde hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus franca.

La susceptibilidad genética, factores ambientales (es de vida, dieta, estrés) pueden inducir el desarrollo de resistencia a la insulina. Las consecuencias metabólicas como hiperinsulinemia, hiperglicemia, alteraciones en la regulación de lípidos y lipoproteínas actúan sinérgicamente para potenciar y prolongar el estado patológico con la evolución a resistencia a la insulina, disfunción endotelial, inflamación, aterosclerosis... que van empeorando progresivamente.

Dislipidemia aterogénica

La combinación del aumento de triglicéridos y disminución HDL, incrementa la apolipoproteína B y partículas LDL que son altamente aterogénicas, de allí que se hayan convertido en el blanco para la terapia de descenso lipídico.

Hipertensión arterial sistémica

El mecanismo de la hipertensión arterial en el SM es multifactorial y puede relacionarse entre otros factores con la obesidad y la termogénesis dietaria. Además hay una alteración en el control del sodio por el riñón con un incremento de la sensibilidad a la sal relacionado con el aumento de la secreción de insulina, la activación central

del sistema nervioso autónomo (simpático) y la vasoconstricción mediada por la angiotensina II y endotelina 1.

El mecanismo de hipertensión en el SM es multifactorial y puede estar relacionado con obesidad y termogénesis dietaria entre otros factores. Todo parece apuntar hacia el hecho de que la resistencia a la insulina deteriora la función endotelial y que es esta alteración la que conduce a la HTA, por desequilibrar el "tono" endotelial hacia la vasoconstricción.

Por su parte, la insulina tiene efectos presores activando el sistema nervioso simpático por hiperreactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, con aumento del intercambio Na^+/H^+ y un incremento de la reabsorción tubular de Na^+ . También tiene efecto directo sobre la resistencia vascular periférica, con una respuesta exagerada a los agonistas de la Angiotensina II y la Noradrenalina, con alteración de los mecanismos que controlan el Ca^{++} libre, lo que conlleva un aumento de la contracción de la fibra vascular lisa.

Los efectos presores de la hiperinsulinemia, que contribuirían entre otros a elevar la presión arterial, no se ven compensados por múltiples agentes vasodilatadores dependientes del endotelio, entre los cuales se encuentra la propia insulina, ya que parece causar vasodilatación, al menos en parte, mediante la estimulación de la producción endotelial de óxido nítrico. No está totalmente demostrado que la desaparición de la vasodilatación inducida por la insulina contribuya a la hipertensión en los estados resistentes a la insulina mediante un aumento de la resistencia vascular periférica, pero en algunos estados patológicos como la obesidad, el equilibrio puede romperse al incrementarse la activación simpática en respuesta a la hiperinsulinemia y disminuir la vasodilatación mediada por insulina (resistencia vascular a la insulina).

Son numerosos los mecanismos de transporte iónico a través de la membrana que están regulados por la insulina, por lo que también provoca una alteración de los canales intracelulares mediante la estimulación la bomba Na^+/K^+ -ATPasa y la bomba Ca^{++} -ATPasa. Si esta bomba es resistente a la acción de la insulina, aumenta el Ca^{++} intracelular y se desencadena hiperreactividad vascular e HTA.

Trombogenicidad

El SM predispone a un estado protrombótico como resultado de un aumento de los niveles de fibrinógeno con disminución de la actividad fibrinolítica por aumento del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1). La función plaquetaria también es dañada derivando en aumento de agregación plaquetaria y generación de trombina.

Inflamación y disfunción endotelial

El SM es un estado proinflamatorio. La resistencia a la insulina y la dislipidemia aterogénica causan sobre-regulación de TNF, IL-6, PCR y disminución de la adiponectina, además sobre-expresión de proteínas inflamatorias que interfieren en las vías de regulación de la insulina, aumentando la peroxidación lipídica e incrementando el flujo de ácidos grasos libres.

La resistencia a la insulina y la dislipidemia aterogénica causan sobreproducción de citocinas proinflamatorias incluyendo interleucina 6, factor de necrosis tumoral (TNF), y proteína C-reactiva, además de disminución de adiponectina. La sobreexpresión de proteínas inflamatorias además interfiere con las vías de señalización de la insulina favoreciendo la peroxidación lipídica e incrementando el flujo de ácidos grasos libres (FFA).

La adiponectina es una citocina anti-inflamatoria producida exclusivamente por los adipocitos. La adiponectina favorece la sensibilidad a la insulina e inhibe muchos pasos en el proceso inflamatorio. A nivel hepático inhibe las enzimas gluconeogénicas y la velocidad de producción de glucosa endógena. En el músculo incrementa el transporte de glucosa y favorece la oxidación de ácidos grasos libres. Algunos reportes relacionan las bajas concentraciones de adiponectina con infarto del miocardio, y la progresión de enfermedad coronaria subclínica⁸.

Dislipidemia aterogénica

En el SM la dislipidemia se caracteriza por la elevación de los triglicéridos (TG) y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) unidas a colesterol, además de un incremento de apolipoproteína B y de pequeñas cantidades de lipoproteínas de baja densidad (LDL)^{1,2,3}, lo que se ha denominado fenotipo lipoproteínico aterogénico. Las alteraciones en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas están cercanamente vinculadas a

la resistencia a la insulina a nivel hepático y periférico. Cuando se presenta la resistencia a la insulina se incrementa el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado y se incrementa la síntesis de triglicéridos², además de incrementarse la actividad de la enzima de transcripción de genes para aumentar la biosíntesis de triglicéridos. Las LDL pequeñas son más aterogénicas porque son más tóxicas para el endotelio, tienen mayor capacidad para atravesar la membrana basal del endotelio, tienen buena adherencia a los glucosaminoglicanos, tienen una mayor susceptibilidad a la oxidación y son más selectivos a la unión con receptores "basurero" de los macrófagos².

Patofisiología del SM

Los ácidos grasos libres (AGL) se liberan del tejido adiposo intraabdominal acumulado. En el hígado, estos AGL incrementan la producción de glucosa, triglicéridos y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Asociado a las alteraciones de lípidos/lipoproteínas también se reduce la producción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y un incremento de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los AGL también reducen la sensibilidad de la insulina en el músculo, inhibiendo la captación de la glucosa mediada por la insulina. Alteraciones asociadas son la reducción de la transformación de glucosa en glucógeno y un aumento en los triglicéridos en sangre. El incremento de la glicemia y de los AGL, incrementan la secreción de la insulina pancreática, dando por resultado hiperinsulinemia. Esta última produce un aumento en la reabsorción de sodio y un incremento en la actividad del sistema nervioso simpático, contribuyendo a hipertensión arterial, así como el aumento en las concentraciones séricas de AGL.

Existe un estado proinflamatorio generalizado lo que contribuye a la resistencia del efecto de la insulina, y también por aumento de los AGL. El aumento en la secreción de interleucina 6 (IL-6) y del factor de necrosis tumoral (FNT) generados por los adipocitos y monocitos (macrófagos), dan como resultado también una mayor resistencia a la sensibilidad de la insulina y lipólisis, incrementándose los niveles AGL. La IL-6 y otras citocinas también promueven la producción hepática de glucosa, de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y resistencia a la insulina por parte del músculo. Las citocinas y los AGL también promueven el incremento en la producción hepática de fibrinógeno y la producción por parte de los adipocitos del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), dando como resultado un estado protrombótico. Las elevadas concentraciones de

citocinas en sangre también esculan la producción hepática de proteína C reactiva (PCR). La disminuida producción de la citocina adiponecína, que tiene un efecto antiinflamatorio y sensibilizador de la insulina también está presente en el SM.

Acciones de la insulina

La principal acción de la insulina es suprimir la producción de glucosa por el hígado, y el desarrollo de la diabetes mellitus tipo II es el resultado principalmente de la inadecuada supresión de la gluconeogénesis. En el músculo la insulina aumenta la captación y utilización de la glucosa, aumenta la glucocongénesis; disminuye la lipólisis, glucocongénesis; disminuye la proteólisis del músculo esquelético, disminuye el catabolismo proteico y aumenta los aminoácidos.

En el hígado aumenta la síntesis de glucógeno, disminuye la glucocongénesis, gluconeogénesis y secreción VLDL. En el riñón aumenta la retención de sodio, la depuración de ácido úrico y disminuye la gluconeogénesis. En la grasa, aumenta la actividad de la lipoproteína lipasa, absorción de grasa circulante, absorción y utilización de la glucosa. Es un antiinflamatorio, disminución del factor nuclear B (NF- κ B), proteína quimiotáctica de monocitos (PCM), moléculas de adhesión intercelular (ICAM), proteína C reactiva (PCR).

Es un antioxidante, disminución de los radicales libres de oxígeno (ROS). Antiaterosclerótico. Inhibición plaquetaria, aumento liberación óxido nítrico en plaquetas, aumento del AMPc. Produce vasodilatación por aumento de la liberación del óxido nítrico, aumento en la expresión de óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). Antiapoptosis en corazón, pulmón, etc.

Resistencia a la insulina perioperatoria

La fisiopatología de la resistencia a la insulina en el perioperatorio se ha explicado por alteraciones en el músculo esquelético, tejido adiposo, hormonas y citoquinas. Es predominantemente un fenómeno extrahepático, que afecta principalmente el músculo esquelético. Se caracteriza por una disminución de la captación de glucosa periférica con aumento de la producción de glucosa endógena. Aunque de manera reversible y transitoria, el estrés producido por una enfermedad aguda y el estrés quirúrgico inducen la progresión de la resistencia a la insulina. La magnitud de esta respuesta puede estar relacionada con la magnitud

de la enfermedad, la invasividad de la cirugía, de la pérdida sanguínea e inclusive de la duración del procedimiento quirúrgico, ya que la utilización de la glucosa parece reducirse después de una cirugía prolongada⁹.

Del mismo modo, el estado físico y nutricional parece ser otros factores contribuyentes debido a la afectación que tiene la captación de glucosa a nivel del músculo esquelético. Por otra parte, la resistencia a la insulina y la respuesta inflamatoria al estrés parecen también estar relacionados entre sí, ya que los niveles plasmáticos de insulina y de interleucina 6 siguen un patrón similar durante el perioperatorio. Citocinas inflamatorias como la IL-6 parecen inhibir la sensibilidad a la insulina por sus efectos sobre la peroxidación lipídica y el flujo de ácidos grasos libres, y la expresión de GLUT-4, adipoquinas como el factor de necrosis tumoral y la resistencia disminuyen la sensibilidad a la insulina por modulación de la actividad lipídica y la actividad del GLUT-4. Se considera que el sistema neuroendocrino también contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina, ya que la elevación del cortisol, hormona de crecimiento y catecolaminas que se observan en el perioperatorio ejercen un efecto anti-insulínico, que resulta en una mayor producción de glucosa por el hígado.

Hiperglucemia

Se ha estudiado el impacto de la hiperglucemia en pacientes críticamente enfermos, y cada vez existe más evidencia de su efecto nocivo en los resultados de pacientes en diversos escenarios clínicos. El primer estudio prospectivo para evaluar este impacto fue el realizado en 2001 por *van den Berghe*, quien encontró que el control glucémico estricto (glucemia 110 mg/dL ó 6.1 mmol) redujo la morbi-mortalidad entre los pacientes quirúrgicos de cuidados intensivos, independientemente de su condición diabética. Este mismo autor reportó que la terapia con insulina necesaria para alcanzar niveles de glucosa de 80-110 mg/dL (4.4-6.1 mmol) pueden reducir la morbilidad pero no la mortalidad de estos pacientes. Pero sí encontró una disminución de la mortalidad en pacientes que requirieron terapia con insulina por más de 3 días en cuidados intensivos. De acuerdo a diversos estudios, los principales beneficios de la terapia intensiva con insulina pueden estar relacionados con el control glucémico y el mantenimiento de la normoglucemia y no con la dosis de insulina empleada.

En pacientes con infarto miocárdico (IM) la hiperglucemia es una alteración metabólica frecuente. En este caso la resistencia a la insulina inducida por estrés condiciona una menor disponibilidad del sustrato glucolítico, y una mayor utilización de ácidos grasos puede perjudicar la contractilidad miocárdica y aumentar los requerimientos de oxígeno, la producción de arritmias y el fallo de bomba. Un metaanálisis desarrollado por *Capes* y colaboradores, encontró que los pacientes no-diabéticos con glucemias de 100-140 mg/dL (6.1-8 mmol) tuvieron 3.9 veces más mortalidad que los pacientes con glucemia de 100 mg/dL o menor (6.1 mmol ó menor). *Suleiman*, encontró que la mortalidad aumenta en pacientes con niveles de glucosa en ayunas ≥ 110 mg/dL (6.1 mmol). Se encontró también que la glucosa en ayunas es un mejor predictor a corto plazo después de un IM que los niveles de glucosa al ingreso del paciente. Pacientes sin historia previa de diabetes con hiperglicemia (glucosa en ayunas >125 mg/dL (>7 mmol) ó >200 mg/dL (>11.1 mmol) al ingreso a servicios médico-quirúrgicos en general tenían una mayor mortalidad y peor pronóstico en comparación con los pacientes normoglucémicos, además de una tasa de ingreso más alta a unidades de cuidados intensivos con mayor riesgo de infección y eventos agudos neurológicos¹⁰.

La Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (*American Diabetes Association, American Association of Clinical Endocrinologists*) han emitido directrices que recomiendan el nivel de glucosa en ayunas por debajo de 110 mg/dL (<6.1 mmol) en pacientes hospitalizados, independientemente de su historia clínica. Lograr el control glucémico en estos pacientes con infusión continua de insulina mejora su supervivencia por disminución de la mortalidad por causas cardíacas. En pacientes post-transplantados, el potencial diabetogénico de la uremia y la terapia peri-transplante puede ser agravada por el estrés quirúrgico. La captación de glucosa a nivel tubular renal es insulino-dependiente, haciéndolos vulnerables a la glucotoxicidad por hiperglicemia. La hiperglucemia perioperatoria se asocia a rechazo agudo en los diabéticos conocidos. Pero también *Thomas* (40) informó que 71% de los receptores renales no-diabéticos con niveles de glucosa mayores de 144 mg/dL (8 mmol) desarrollaron rechazo agudo. La hiperglucemia aguda debida a resistencia a la insulina puede favorecer la lesión por isquemia-reperfusión y la presentación de anérgicos, intensificando la respuesta

inflamatoria que interviene en el rechazo del injerto.

En pacientes con muerte cerebral los efectos perjudiciales de la resistencia a la insulina incluyen diuresis osmótica, alteraciones electrolíticas y deterioro de la función de órganos blanco. El tratamiento de la resistencia a la insulina durante el proceso de procuración de órganos y el trasplante puede mejorar la viabilidad de los órganos obtenidos. En estos casos se recomienda la utilización de soluciones con dextrosa y el mantener los niveles de glucosa entre 80 y 150 mg/dL (4.4 y 8.3 mmol).

En el accidente cerebrovascular tromboembólico la hiperglucemia persistente por 48 horas parece aumentar la mortalidad, mientras que la euglucemia mejora el resultado, por lo que se considera un predictor independiente de sobrevida después del accidente cerebrovascular. En la lesión cerebral traumática en niños y adultos también se ha relacionado a la hiperglucemia como un pobre pronóstico neurológico.

En el sistema inmunológico la hiperglucemia aguda impide la activación de monocitos y oxidativa, así como la capacidad fagocítica de los macrófagos, además de una exageración de la lesión inducida por la respuesta inflamatoria. Todo esto, aunado a la degradación de las proteínas causada por una mayor resistencia a la insulina, puede predisponer a infecciones sistémicas y del sitio quirúrgico. La mejoría de la hiperglicemia explica en parte los efectos inmunomoduladores de la insulino terapia.

Efectos sistémicos del síndrome metabólico

Existe mayor riesgo de desarrollar coronariopatía y eventos vasculares adversos. Triplica el riesgo de infarto agudo de miocardio, duplica la mortalidad de accidente cerebrovascular. Cinco veces el riesgo de desarrollar diabetes. La hipertensión arterial y la hiperglucemia son los predictores más sólidos para el desarrollo de eventos cerebrovasculares.

Aumenta progresivamente cuando se suman más factores produciendo microalbuminuria y falla renal, disfunción y pérdida del trasplante renal. Asociación con enfermedad hepática grasa no alcohólica, (esteatohepatitis no alcohólica, inflamación, necrosis, cirrosis) se caracteriza por elevación de transaminasas. Mejorar la sensibilidad a la insulina ha mostrado disminución de la grasa hepática y la inflamación mejorando a su vez el perfil metabólico y resolviendo los

cambios histológicos. Embarazo: alto riesgo de disfunción placentaria, retardo en el crecimiento intrauterino, aborto. Es posible que la asociación de estos factores de riesgo cardio-metabólico pueda potenciar el riesgo durante la cirugía y su impacto en el resultado.

Mecanismo molecular de resistencia a la insulina

La insulina es secretada principalmente en respuesta al aumento de glucosa en plasma, con el inicio de la resistencia a la insulina la normogluceemia es observada con un incremento de la secreción de insulina por las células del páncreas resultando en hiperinsulinemia, cuadro que podría denominarse "pre diabetes", con aumento de glucosa en ayuno y/o intolerancia a la glucosa, y posteriormente franca diabetes luego del daño por "agotamiento" de las células.

La hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa e hipergluceemia, y la diabetes franca, representan una secuencia de la homeostasis anormal de la glucosa y la resistencia a la insulina. La lesión aguda (trauma, cirugía, o enfermedad aguda) induce aceleración de la resistencia a la insulina de manera transitoria y reversible, ésta depende de la invasividad de la lesión. La pérdida de sangre puede también tener una correlación directa e independiente con la resistencia a la insulina en el postoperatorio. Existe una relación directa con la duración de la cirugía por disminución de la utilización de glucosa por el músculo.

La nutrición puede ser otro factor contribuyente, una dieta inadecuada en calorías además de causar balance negativo de nitrógeno ha demostrado que altera el metabolismo dando un aumento en la resistencia a la insulina. En el perioperatorio la resistencia a la insulina es un fenómeno extrahepático que afecta al músculo esquelético. Se caracteriza por una disminución de la absorción periférica de la glucosa con un incremento en la producción de glucosa endógena. Varias alteraciones en el músculo esquelético, tejido adiposo, hormonas y citocinas han sido propuestas para explicar la patogénesis de la resistencia a la insulina en el perioperatorio. La insulina facilita la entrada de glucosa en tejidos sensibles como el músculo, tejido adiposo, y aumenta el número de transportadores GLUT-4.

Con la resistencia a la insulina hay una sobrerregulación de los transportadores no insulino dependientes GLUT 1-3 localizados en neuronas, células renales, eritrocitos,

inmunocitos, exponiéndose a glucotoxicidad.

La alteración en lípidos y lipoproteínas está estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina. Los ácidos grasos libres y sus metabolitos disminuyen la actividad del inositol 3 fosfato-cinasa derivando en el fallo del GLUT-4 y los mecanismos de sensibilización de la insulina. El sistema neuroendócrino también contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina. (Figura 1).

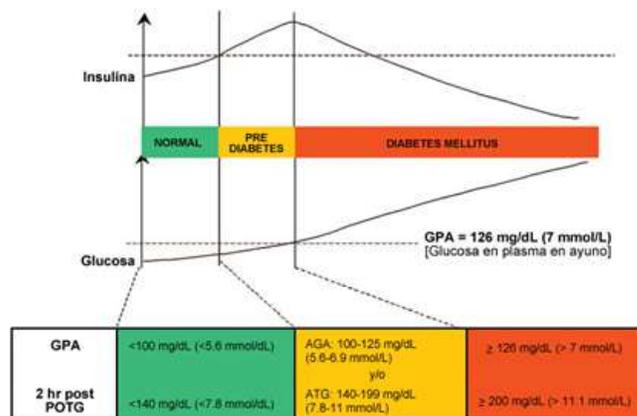


Figura 1. Representación esquemática de la resistencia a la insulina

Resistencia a la insulina e hipergluceemia

El estrés quirúrgico induce resistencia a la insulina, disminución de la disponibilidad de sustrato glucolítico y aumento de la utilización de ácidos grasos libres (lipotoxicidad). La glucosa debe mantenerse en todos los pacientes hospitalizados por debajo de 6.1 mM/L (110 mg/dL) independientemente de los antecedentes médicos.

La hipergluceemia aguda debido a resistencia a la insulina puede aumentar la lesión por isquemia-reperusión y la presentación de anérgico intensificando la respuesta inflamatoria produciendo rechazo de los injertos. La hipergluceemia empeora el resultado en trauma craneoencefálico. La hipergluceemia aguda muestra un efecto deletéreo en el sistema inmune: daña la activación de los monocitos, disminuye la actividad fagocítica de los macrófagos, exagera la lesión inducida por la respuesta inmune.

Terapia con insulina y control de la glucosa

El efecto primario de la insulina es la captación de la glucosa periférica con inhibición de la gluconeogénesis hepática, esto promueve el anabolismo

proteico y la inhibición de la descomposición de ácidos grasos. También se han reconocido otros efectos no metabólicos de la insulina como un efecto antiinflamatorio que mejora la función fagocítica, mantener la actividad fibrinolítica, evitar la activación plaquetaria, mejorar la reactividad vascular y la función endotelial. Pero hay que recordar que la hiperinsulinemia puede estar asociada a efectos perjudiciales.

El objetivo glucémico, el momento y la duración de la terapia varían mucho con diferentes autores. Pero un método común de tratamiento con insulina en pacientes gravemente enfermos es la infusión intravenosa de insulina. Otros métodos utilizados incluyen infusiones de glucosa-insulina-potasio, inyecciones subcutáneas, dextrosa en infusión con bolos de insulina, y técnicas limitadas de insulina.

Tratamiento antihipertensivo

Se ha observado que el tratamiento intensivo de la hipertensión diastólica reduce la incidencia de eventos cardiovasculares adversos, con mayores beneficios en los pacientes diabéticos. La IDF recomienda el tratamiento temprano de la HTA y con presiones arteriales 130/80 mmHg en pacientes diabéticos y de 140/90 mmHg en no diabéticos. Un estrecho control de la presión arterial con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o beta-bloqueadores se ha asociado a una disminución en las complicaciones micro y macrovasculares en pacientes diabéticos. En el SM no se ha identificado un agente de elección para el tratamiento de la hipertensión, pero si se ha sugerido que los beneficios a largo plazo son de acuerdo a control hipertensivo y no directamente por el agente antihipertensivo utilizado.

Ejercicio y movilización

Se recomienda la actividad física para el tratamiento de SM debido a los efectos benéficos obtenidos en este síndrome. El ejercicio induce la inserción de transportadores de glucosa que no dependen de insulina en la membrana del músculo esquelético. Por lo tanto la inmovilización puede inducir resistencia a la insulina con una reducción de la captación de glucosa en el músculo esquelético y la síntesis de glucógeno. En los pacientes diabéticos, la rehabilitación física y el ejercicio pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y el control de la glucosa. El ejercicio induce la inserción de los transportadores de glucosa no dependientes de insulina

en el músculo esquelético. La inmovilización induce resistencia a la insulina con reducción de la captación de glucosa por el músculo. En pacientes diabéticos la rehabilitación física y el ejercicio mejoran la sensibilidad a la insulina y el control de la glucosa.

Estrategias de manejo metabólico

Los complejos mecanismos celular y molecular subyacentes de la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico pueden ser alterados por la dinámica del trauma quirúrgico, la respuesta al estrés asociada, analgesia, estado nutricional, reposo en cama.

Nutrición

El ayuno representa un estado extremo de estrés nutricional y sus efectos adversos incluyen: Disminución de las reservas de glucógeno, proteínas y grasa. Daño en el sistema mononuclear fagocítico, aumento en la translocación bacteriana y aumento de la lesión celular por estrés oxidativo. La ingesta previa a la lesión aguda preserva las reservas de glucógeno, mantiene la homeostasis bacteriana en el intestino y la excreción de endotoxinas. Mejorar la sensibilidad a la insulina en el perioperatorio, con la ingesta de carbohidratos se disminuyen las pérdidas de nitrógeno y se promueve la síntesis proteica¹².

Agentes Farmacológicos

Cuando la modificación del estilo de vida no es suficiente o el paciente tiene un alto riesgo de enfermedad cardiovascular, la IFD recomienda el tratamiento de los componentes individuales del síndrome metabólico.

Secretagogos de Insulina: Sulfonilureas y Glinidas.

Las sulfonilureas cierran los canales de ATP sensibles al potasio (K_{ATP}) en las células pancreáticas, despolarizando la célula y liberando insulina. Los canales de K_{ATP} son isoformas que difieren en su estructura de las que se encuentran en las membranas celulares de los cardiomiocitos y miocitos vasculares, así como los que se encuentran dentro de la membrana mitocondrial (canales mito- K_{ATP}), entre otras. Las sulfonilureas son seleccionadas por las isoformas de los canales K_{ATP} pancreáticos y cardiovasculares, a diferencia de la Glibendámina que es de las menos seleccionadas. Las sulfonilureas más recientes como la Aloglimerida, presentan una gran selectividad por los canales K_{ATP} pancreáticos.

Actualmente se cree que los canales K_{ATP} en el sarcolema y mitocondrias del miocardio en el fenómeno del preacondicionamiento isquémico (un fenómeno por el cual breves periodos de isquemia y reperfusión antes de la isquemia prolongada protege al miocardio de los efectos nocivos consiguientes). Se cree también que estos canales- K_{ATP} intervienen en un fenómeno similar llamado preacondicionamiento anestésico, mediante el cual los anestésicos volátiles los protegen al miocardio de los efectos de la isquemia.

En modelos animales se ha observado que, particularmente la glibenclamida, produce un incremento en el tono vascular, disminución a la tolerancia a la lesión isquémica mediada por una inhibición del preacondicionamiento isquémico y un efecto antiarrítmico. Las sulfonilureas pueden afectar negativamente el preacondicionamiento anestésico. Se ha demostrado que la glibenclamida evita el preacondicionamiento inducido por el isoflurano durante la cirugía cardíaca en pacientes diabéticos, pero el uso de insulina perioperatoria en lugar de la Glibendamide parece restaurar el efecto protector del preacondicionamiento anestésico.

Por lo tanto, las sulfonilureas no son agentes adecuados para el cuidado agudo considerando el daño miocárdico que pueden producir y el potencial beneficio del control glucémico con la insulina. Otra clase de secretagogos de insulina introducidos recientemente son las glinidas. Aunque su mecanismo de acción es similar a las sulfonilureas, producen una liberación postprandial de insulina a través de un receptor diferente. Son ventajosos para el control de hiperglicemias postprandiales y en menor riesgo de hipoglucemias que las sulfonilureas. La Repaglinida es más potente que la Nateglinida.

Biguanidas

La Metformina es la única droga del grupo de las biguanidas que está disponible para uso clínico, disminuye la concentración de glucosa en sangre mediante la sensibilización de los tejidos diana a la insulina, especialmente el hígado, inhibiendo producción hepática y aumentando la captación periférica de glucosa. Tiene efectos modestos en el metabolismo lipídico, incluyendo la disminución en los triglicéridos y colesterol LDL, incremento del colesterol HDL, promoviendo la pérdida de peso. Puede favorecer también la función endotelial. En un estudio poblacional retrospectivo se demostró que el uso de metformina sola

o en combinación con sulfonilureas en pacientes diabéticos tratados recientemente reduce las causas y la mortalidad cardiovascular en comparación con el uso solo de la monoterapia con sulfonilureas¹.

Tiazolidinodionas

Las tiazolidinodionas son denominados también glitazonas o agonistas PPAR, estos hipoglucemiantes se unen a la isoforma nuclear del PPAR, (receptor acoplado por proliferadores peroxisomales) son receptores nucleares que intervienen en la regulación de la transcripción genética, la activación de éstos resulta en la codificación de varias proteínas sensibles a la insulina, incluyendo la lipoproteína lipasa y GLUT 4, e incrementando la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado.

Las tiazolidinodionas también incrementan la expresión de genes que codifican proteínas que incrementan la adipogénesis en el tejido adiposo subcutáneo. El resultado es una redistribución de los depósitos de grasa del músculo y el tejido graso visceral, resultando en una disminución de la proporción del tejido adiposo visceral-subcutáneo.

Los PPAR- α se expresan en la mayoría de tejidos, pero hay una alta densidad de estos receptores en tejido adiposo, músculo, hígado, cerebro, en este último aumentan a medida que las neuronas se van diferenciando y especializando. Aunque los efectos antiaterogénicos de las tiazolidinodionas están relacionados con la mejoría del metabolismo de la glucosa, también tienen efectos favorables sobre los marcadores de la aterosclerosis al disminuir el riesgo trombótico en especial en zonas ateroscleróticas, mediante la inhibición de la glicoproteína inhibidora del factor activador del plasminógeno. Además de producir una disminución de la sensibilidad de la proteína C-reactiva, y los niveles del factor de necrosis tumoral alfa y de IL-6. En modelos animales, las tiazolidinodionas parecen limitar el tamaño del infarto y atenuar la falla y el remodelado ventricular izquierdo posterior a un infarto. En comparación con otros hipoglucemiantes orales, las tiazolidinodionas reducen significativamente la albuminuria, aunque no está claro si está mediado principalmente por la mejoría del control glucémico, la sensibilidad a la insulina o la disfunción endotelial, o si es secundario a una disminución de la presión sanguínea. Tienen un inicio de acción lento, requiriendo más de 12 semanas para alcanzar su efecto máximo. Los efectos secundarios al

uso de la azolidindionas incluyen aumento de peso (hasta 4 kg), retención de líquidos e insuficiencia cardiaca, por lo cual están contraindicados en pacientes Clase III de la NYHA, y con Insuficiencia Cardiaca IV. La Asociación Americana de Corazón (AHA) recomienda a los médicos y pacientes ser conscientes del riesgo de Insuficiencia Cardiaca asociada a su uso en pacientes diabéticos Tipo II¹.

Estas

El hallazgo de estas es una de las manifestaciones que mejor define la moderna farmacología. Inicialmente se definió exactamente la "diana terapéutica" donde se deseaba actuar: la HMG-CoA reductasa, enzima involucrada en la síntesis del colesterol. Conocida la misma se inició la búsqueda de sustancias que cumplieran los requisitos exigidos para el bloqueo del receptor hasta que se lograron encontrar las primeras moléculas que se fueron perfeccionando hasta conseguir las actuales estas.

La Mevasta fue la primera esta aislada de hongos, pero su eficacia para inhibir la HMG-CoA reductasa estaba limitada por su toxicidad y fue pronto retirada del mercado. Posteriormente, en 1979, *Ho man* aisló la Lovastatina. Se obtuvieron de los hongos *Penicillium citrinum* y *Aspergillus terreus* respectivamente. La Pravastatina es un metabolito fúngico, aislado de cultivos de *Nocardia-autotrophica*, mientras que la Fluvastatina fue la primera esta totalmente sintética. A partir de este momento se sintetizó la Simvastatina, a partir de un producto de la fermentación del *Aspergillus terreus* y todas las demás, manteniéndose la inversión en esta línea en el momento actual.

Las estas son inhibidores de la 3-hidroxi-3-meilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, que es un metabolito clave en la biosíntesis de colesterol, con lo cual se interrumpe su síntesis en el hígado y se activan los receptores LDL y disminuyen los niveles de LDL. La inhibición de estas se realiza de forma competitiva, parcial y reversible. Las estas promueven un efecto benéfico en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares adversos:

1. Mejorando la función endotelial,
2. Modulando la respuesta inflamatoria,
3. Estabilizando la placa de ateroma,
4. Previendo la formación del trombo¹.

Además se ha observado que las estas reducen los

efectos vasculares adversos en pacientes de alto riesgo con enfermedad coronaria y síndrome metabólico. Se recomiendan en el tratamiento temprano de pacientes con angina inestable e IM. Aparte de sus efectos sobre el perfil lipídico, las estas tienen otros efectos cardiovasculares beneficiosos, especialmente sobre la pared arterial, conocidos como efectos pleiotrópicos y que explicarían el beneficio adicional no atribuible a la reducción del cLDL observado en muchos estudios de intervención.

Clínicamente los efectos de estas conducen a una disminución del riesgo cardiovascular, pudiendo, pues, decir que hay cinco mecanismos por los cuales las estas podrían prevenir las enfermedades cardiovasculares:

Disminuyendo de forma directa los niveles de colesterol. Mejorando la función endotelial. Modulando la respuesta inflamatoria. Estabilizando la placa de ateroma. Previendo la formación del trombo.

Las estas manejan y mejoran la función endotelial al aumentar la biodisponibilidad del óxido nítrico, que es sintetizado por la enzima NO sintetasa (eNOS). El óxido nítrico es el principal regulador de la homeostasis de las arterias y de la vasodilatación endotelio dependiente. Las funciones del NO son, entre otras, la inhibición de mecanismos proinflamatorios y actuar como un oxidante sobre las lipoproteínas¹. Un gran estudio observacional replicado por Lindenauer sugiere que la terapia preoperatoria hipolipemiente con estas redujo la mortalidad postoperatoria en pacientes de cirugía no cardiaca en un 38%.

Fibratos

Los fibratos son sustancias químicas derivadas del ácido bílico (ácido clorofenoxiisobúrico). Actúan modulando los receptores nucleares denominados "receptores activados de proliferación de los peroxisomas" (PPAR). Por sus acciones en el organismo, se utilizan para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, aunque la mayoría de los derivados del ácido bílico presentan efectos antitrombóticos potenciales, incluyendo la inhibición de la coagulación y aumento de la fibrinólisis.

Los fibratos son fármacos moduladores de lípidos que actúan como ligandos de la isoforma α de los receptores PPAR nucleares (receptores activados de proliferación de los peroxisomas), que activan la transcripción de genes

que codifican proteínas implicadas en el metabolismo de las lipoproteínas, con lo cual inducen la síntesis de apolipoproteínas HDL y, mediante la estimulación de la lipoproteín lipasa, estimulan la lipólisis, la síntesis de triglicéridos y la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad¹. El estudio *Field*, publicado en 2005, no apoya la presencia de un efecto protector significativo del fenofibrato en la diabetes, aunque hay que destacar que en este estudio, el análisis de los subgrupos, reveló que la edad parece ser un factor predictivo de beneficio clínico (<65 años).

Los PPAR son receptores nucleares que unen ligandos naturales o sintéticos, forman heterodímeros con otro receptor nuclear y de esta forma regulan, es decir, aumentan o inhiben, la expresión de ciertos genes. Existen PPAR alfa, beta y gamma y los fibratos se unen específicamente a los alfa, salvo el que se une a los tres¹.

La estimulación de los PPAR-alfa:

Lleva a un aumento de la producción de la lipasa lipoprotéica (LPL) (Clofibrato). Inhibe la expresión de la apolipoproteína C3 (APOC3), que a su vez inhibe la lipasa lipoprotéica responsable de la hidrólisis intravascular de los triglicéridos (TG). Los PPAR-alfa, por tanto, aumentan la actividad de la lipasa lipoprotéica, lo cual significa la disminución de triglicéridos en la sangre. Los fibratos más modernos como el Bezafibrato y el Gemfibrozil reducen en general las lipoproteínas de baja densidad (LDL), al estimular no sólo la lipoproteín lipasa, sino que también lo hace con la lipasa hepática. El Bezafibrato reduce los triglicéridos plasmáticos por disminuir la expresión de los genes relacionados con la beta oxidación de los ácidos grasos y por disminuir la expresión de los genes vinculados con la síntesis de apolipoproteína A-1 y A-2. Estos dos hechos están relacionados con el efecto protector cardiovascular de los fibratos.

Aumento de la síntesis de APO-A1 y de la APO-A2, en consecuencia, del colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Efectos extralipídicos: los fibratos reducen la expresión de la endotelina 1, que es un potente vasoconstrictor, lo que determina una mejoría de la función endotelial. También por este mecanismo, los fibratos reducen la expresión de citoquinas, especialmente de la interleucina 1 (IL-1) y la interleucina 6 (IL-6), de modo que también se podría atribuir a estos fármacos un efecto antiinflamatorio. Se sabe, además, que mediante PPAR alfa, algunos fibratos pueden reducir

la expresión del fibrinógeno; de esta manera podrían ejercer un efecto antitrombótico. Algunos fibratos como Clofibrato, ya prácticamente en desuso, aumentan la excreción de colesterol por la bilis, lo cual puede favorecer la litogénesis.

Anestesia y analgesia

Los anestésicos volátiles les protegen al miocardio de los efectos de la isquemia, que es un fenómeno muy parecido al precondicionamiento isquémico. Este fenómeno, llamado precondicionamiento anestésico, también se cree que es mediado por los canales de K-ATP en el sarcolema del miocardio y de la membrana mitocondrial. Se cree que la hiperglucemia afecta negativamente este precondicionamiento. A excepción del etomidato, por la inhibición de la síntesis del cortisol, los agentes inductores intravenosos no tienen efectos directos sobre el metabolismo y las concentraciones hormonales.

Los anestésicos volátiles les protegen al miocardio de la isquemia, *precondicionamiento isquémico*, la hiperglucemia produce un efecto adverso sobre este. En dosis usadas para anestesia los agentes IV no tienen efecto sobre el metabolismo y las hormonas (excepto etomidato). El dolor induce resistencia a la insulina y disminuye la disponibilidad de glucosa. La analgesia efectiva puede potencialmente atenuar la resistencia a la insulina.

Se ha demostrado que la anestesia peridural atenúa la respuesta al estrés, previniendo la hiperglucemia transoperatoria y disminuyendo la degradación proteica. El bloqueo neuroaxial puede reducir la producción de glucosa hepática y la liberación de catecolaminas y cortisol por las suprarrenales. Sin embargo, aún se desconoce si un bloqueo neuroaxial efectivo impacta en la morbimortalidad de pacientes con SM¹³.

En voluntarios sanos, se ha demostrado que el dolor induce la resistencia a la insulina y disminuye la disponibilidad de la glucosa no oxidada. Por lo que podemos pensar que se puede atenuar la resistencia a la insulina mediante una analgesia eficaz mediante el uso de opioides y anestesia regional durante el transoperatorio y técnicas de analgesia postoperatoria con o sin sedación intravenosa o epidural.

La anestesia epidural:

Atenúa la respuesta al trauma, previene la hiperglucemia intraoperatoria y reduce pérdida proteica. Disminución en el tono eferente simpático reduce la salida de glucosa por el hígado, disminución de catecolaminas y cortisol. El descenso de la perfusión hepática disminuye el aporte de precursores de gluconeogénesis¹³.

Conclusiones

El SM está constituido por una serie de factores que incrementan el riesgo de morbimortalidad cardiovascular. Se reconoce cada vez más que la obesidad central y la resistencia a la insulina son parte central en la patogénesis del SM. Durante la enfermedad aguda y el perioperatorio la resistencia a la insulina se manifiesta como hiperglucemia. El uso de insulina para lograr el control glucémico favorece los resultados. Se sugiere que las estas se conñuen lo más posible y se reinicien de manera temprana para aprovechar los beneficios derivados de sus efectos pleiotrópicos. La movilización temprana en el postoperatorio y el ejercicio han demostrado beneficios, aunque su papel no se ha esclarecido por completo. La modulación de otros componentes del síndrome metabólico en la fase aguda de la enfermedad requiere de una evaluación adicional. El papel del anestesiólogo incluye la identificación de los pacientes con síndrome metabólico y que estén en riesgo de presentar resistencia a la insulina perioperatoria, e implementar las maniobras de manejo requeridas.

El SM es una epidemia de rápido crecimiento mundial, la modificación del estilo de vida y el uso de farmacoterapia individual del síndrome metabólico han sido recomendados como estrategias de prevención primaria y secundaria. La resistencia a la insulina y la obesidad central son ampliamente reconocidas como el mecanismo patogénico del síndrome. La resistencia a la insulina comúnmente se manifiesta como hiperglucemia en el perioperatorio.

El manejo de la resistencia a la insulina y el control de la glicemia mejoran los resultados. Las estas preoperatorias no deben ser suspendidas por los beneficios derivados de los efectos pleiotrópicos. La movilización perioperatoria temprana y el ejercicio han mostrado alguna mejoría pero su papel debe ser aclarado de manera definitiva. El bloqueo neuroaxial, en pacientes con SM, y su impacto en la morbimortalidad perioperatoria aún son desconocidos.

Referencias

1. Hema S. Bagry, Sreekrishna Raghavendran, Franco Carli. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance, Periopera ve Considera ons, *Anesthesiology* 2008;108:506-23.
2. Bagry et al. Periopera ve Metabolic Syndrome. *Anesthesiology* 2008;108(3).
3. Misra A, Khurana. Obesity and metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:S9-S30.
4. Yau PL, Grace AC, Tagani A, Tsui WT, Convit A. Obesity and metabolic syndrome and functional and structural brain impairments in adolescence. *Pediatrics* 2012;130:e856-e864.
5. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002;19:527-534.
6. Saely CH, Aczel S, Marte T, Langer P, Hoefle G, Drexel H: The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5698-703.
7. Sco CL: Diagnosis, prevention and intervention on for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 92:35-42.
8. Hu R, Ma CS, Nie SP, Lu Q, Kang JP, Du X, Zhang Y, Gao YC, He LQ, Jia CQ, Liu XM, Dong JZ, Liu XH, Chen F, Zhou YJ, Lu SZ, Wu XS: Effect of metabolic syndrome on prognosis and clinical characteristics of revascularization in patients with coronary artery disease. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119:1871-1876.
9. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lah K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-689.
10. Sa sh Milal, the Metabolic Syndrome in Clinical Practice, Springer-Verlag London Limited 2008.
11. Tomado de Hema S. Bagry, Sreekrishna Raghavendran, Franco Carli. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance, Periopera ve Considera ons, *Anesthesiology* 2008;108:506-523.
12. Zimmet PK, Alberth GMM, Serrano-Rios M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes. Fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58:1371-1376.
13. Cousins and Bridenbaugh's; Neural Blockade: In Clinical Anesthesia and Management of Pain, 4th edition, Chapter 6, Modification of Metabolic Response to Surgery by Neural Blockade. Pp. 133-143.