

Congresos

Medwave. Año IX, No. 3, Marzo 2009. Open Access, Creative Commons.

Manejo de las comorbilidades en la obesidad I: cáncer, hipertensión y diabetes

Autor: Robert Eckel⁽¹⁾

Filiación: ⁽¹⁾School of Medicine, University of Colorado, Denver, Estados Unidos

doi: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2009.03.3833>

Ficha del Artículo

Citación: Eckel R. Manejo de las comorbilidades en la obesidad I: cáncer, hipertensión y diabetes. *Medwave* 2009 Mar;9(3) doi: 10.5867/medwave.2009.03.3833

Fecha de publicación: 1/3/2009

Resumen

Este texto completo es una transcripción editada y revisada de una conferencia que se dictó en el V Congreso de la Asociación Chilena de Nutrición Clínica y Metabolismo realizado en Viña del Mar entre el 23 y 26 de Abril de 2008. El congreso fue organizado por la Asociación Chilena de Nutrición Clínica y Metabolismo, bajo la presidencia del Dr. Fernando Carrasco Naranjo. La edición científica de este artículo fue realizada por el Dr. Fernando Carrasco N.

Introducción

En todo individuo con índice de masa corporal (IMC) igual o mayor de 30 se debe descartar una serie de condiciones que se asocian a la obesidad. Para ello es indispensable evaluar: riesgo de cáncer de mama, colon, endometrio, esófago, riñón, hígado y próstata; presión arterial; glicemia de ayunas y, eventualmente, tolerancia a la glucosa; niveles de colesterol; función hepática; apnea obstructiva del sueño y función cardiovascular. El detalle de estas evaluaciones se muestra en la Fig. 1.

Obesidad y cáncer

En un metaanálisis efectuado en 221 series publicadas entre 1966 y 2007 se demostró que el riesgo relativo de cáncer se incrementa en forma significativa cuando el IMC aumenta en 5 kg/m², tanto en hombres como en mujeres. La obesidad se asoció fuertemente a mayor riesgo relativo (> 1,2) de cáncer de esófago, tiroides, colon y riñón en hombres; y de endometrio, vejiga, esófago y riñón, en mujeres. Se encontró una asociación débil, con riesgo relativo menor de 1,2, entre obesidad y cáncer de recto y melanoma maligno en hombres, y de mama (postmenopausia), páncreas, tiroides y colon en mujeres, así como con leucemia, linfoma no Hodgking y mieloma múltiple en ambos sexos (1). Por lo anterior, el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos ha establecido las normas de *screening* para cáncer en personas que padecen obesidad, las que se pueden ver en la página web <http://www.cancer.gov/>

Hipertensión arterial

La segunda comorbilidad importante que se asocia a la obesidad es la hipertensión arterial (HTA). Es importante considerar que en los obesos es difícil hacer el diagnóstico

si no se utiliza un manguito de tamaño apropiado para medir la presión arterial. Por otra parte, todos los pacientes hipertensos, tanto obesos como no obesos, deben aprender a monitorizar su presión arterial en su domicilio y llevar un registro de las mediciones. Este registro debe ser analizado por el médico tratante en los controles periódicos, en conjunto con las cifras que se miden en la consulta.

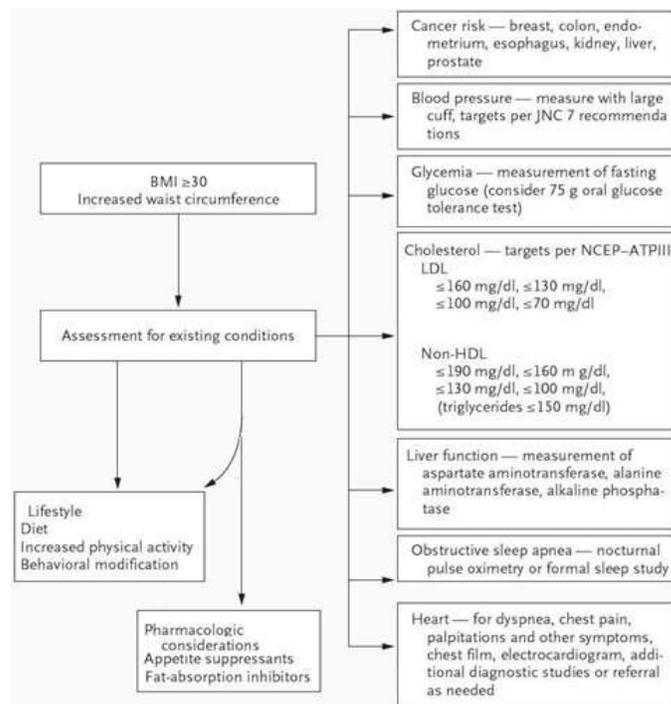


Figura 1. Comorbilidades asociadas a la obesidad.

En la Encuesta Nacional de Salud que se efectuó entre 1988 y 1994, en la que se incorporó a mujeres y hombres blancos, afroamericanos e hispanoamericanos (2) se encontró una prevalencia de HTA de 40% en el grupo con índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² (Fig. 2).

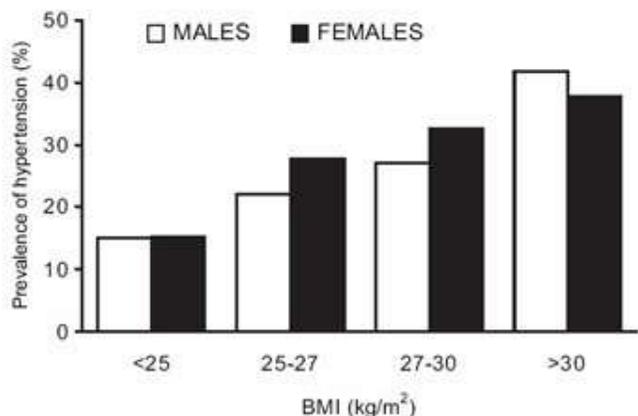


Figura 2. Prevalencia de hipertensión arterial según IMC. NHANES III (1988-1994).

Actualmente se cree que la obesidad se relaciona con la HTA a través de la adiposidad visceral, que es el factor desencadenante de una serie de mecanismos patogénicos, como disfunción endotelial, procesos inflamatorios y estrés oxidativo, activación del sistema nervioso simpático, retención de sodio y agua, disfunción renal secundaria al depósito de tejido adiposo perirrenal, resistencia a insulina y leptina y activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (3), entre muchos otros elementos que todavía son desconocidos (Fig. 3).

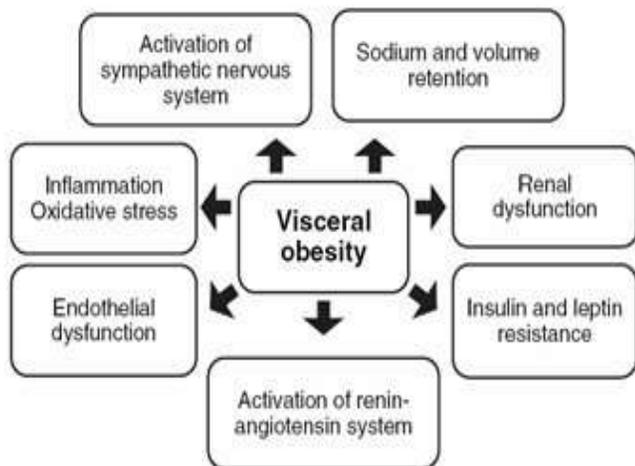


Figura 3. Mecanismos que relacionan obesidad con hipertensión arterial.

Existen muchos estudios que relacionan hipertensión arterial con obesidad. En un estudio prospectivo publicado en *Lancet* se analizó la mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica según presión arterial, distribuida por edad; el resultado se resume en el gráfico de la Fig. 4, en el que se puede ver el rango de variación de las presiones arteriales sistólicas y diastólicas en cinco grupos etarios. Los valores se correlacionan claramente con los niveles de mortalidad por enfermedad cardiovascular, independientemente de la edad (4). Esta correlación se cumple especialmente en el caso de las enfermedades coronarias (Fig. 4).

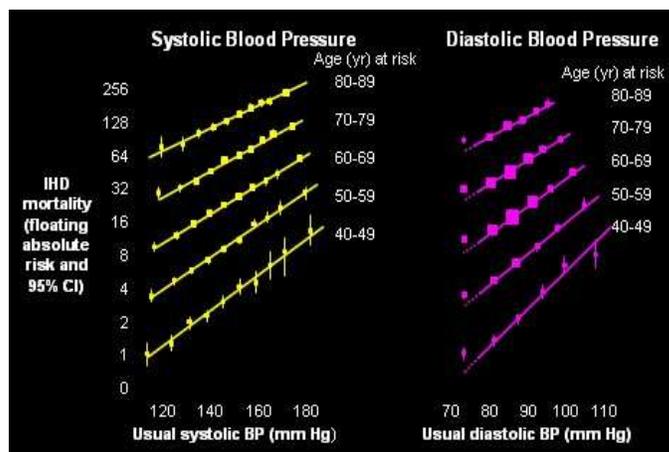


Figura 4. Mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica según cifras de presión arterial por edad.

En la Fig. 5 se ofrece una interpretación clínica de estos datos. El riesgo de mortalidad cardiovascular se duplica por cada 20 mmHg de incremento en la presión arterial sistólica y por cada 10 mmHg en la presión arterial diastólica, por lo que un individuo con presión arterial de 135/80, que se considera normal, tiene el doble de riesgo de mortalidad cardiovascular que uno con presión arterial de 115/75. Al aumentar las cifras de presión arterial se observa un incremento casi exponencial del riesgo cardiovascular (5). Por lo tanto, si bien la presión arterial normal se define según criterios específicos, mientras más bajo es su nivel menor riesgo tiene el individuo.

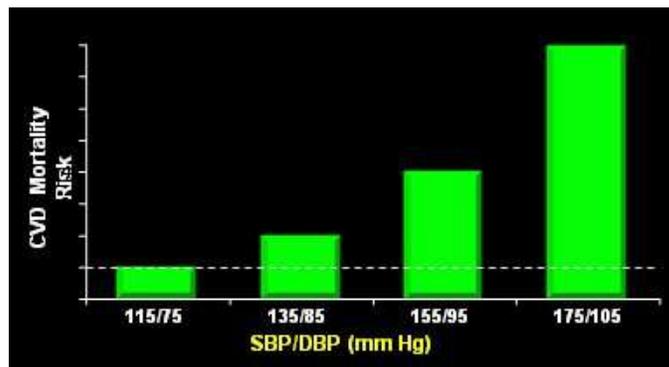


Figura 4. El riesgo de mortalidad cardiovascular se duplica por cada incremento en 20/10 mmHg de presión arterial.

El tratamiento de la HTA se debe enfocar tanto en lograr la meta de presión arterial como en el manejo simultáneo de las enfermedades concomitantes. Las guías clínicas recomiendan que además de controlar y monitorizar al paciente se realice un manejo temprano y enérgico con terapia combinada en pacientes con presiones arteriales superiores a 20/10 mmHg sobre el valor meta, que son los que demandan mayor atención. Las decisiones médicas se deben basar en evidencias científicas con el fin de incorporar terapias de eficiencia comprobada, como la combinación de bloqueadores del eje renina-angiotensina con diuréticos o con bloqueadores de canales de calcio, que actúan por mecanismos diferentes pero consiguen el mismo objetivo: reducir la presión sanguínea.

En la Tabla I se resume el *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7)* para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con condiciones específicas: insuficiencia cardíaca, historia de infarto al miocardio, riesgo de cardiopatía, diabetes mellitus, insuficiencia renal o como profilaxis para enfermedad isquémica recurrente. En esta Tabla se observan los fármacos cuya eficacia ha sido probada mediante evidencia científica en términos de producir efectos favorables frente a las condiciones señaladas (6).

	Diuretic	BB	ACEI	ARB	CCB	AA
Heart Failure	✓	✓	✓	✓		✓
Post MI		✓	✓			✓
CAD risk	✓	✓	✓		✓	
Diabetes Mellitus	✓	✓	✓	✓	✓	
Kidney Disease			✓	✓		
Recurrent stroke prevention	✓					

BB, beta blocker; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CCB, calcium channel blocker; AA, aldosterone antagonist; MI, myocardial infarction; CAD, coronary artery disease

Tabla I. Indicaciones JNC-7 para el tratamiento de la hipertensión arterial en condiciones especiales.

Los pacientes obesos no necesitan un objetivo de presión arterial para iniciar el tratamiento, ya que en primer lugar deben hacer cambios en el estilo de vida con el objetivo de reducir el peso corporal y adoptar una alimentación saludable, baja en grasas, con o sin restricción de sal, aunque con restricción de sal siempre se obtienen mejores resultados y no es un cambio tan difícil de lograr. Es importante que el paciente sepa que la presión arterial varía constantemente y que muchas veces se mantiene elevada a pesar de la pérdida de peso, en forma similar a lo que ocurre en muchos pacientes diabéticos que persisten con la glicemia elevada durante un tiempo a pesar de los fármacos. Después de las modificaciones en

el estilo de vida la siguiente meta consiste en lograr que la presión arterial se reduzca bajo 140/90 mmHg. En la actualidad se sabe que no se puede aceptar como normales cifras de 140/90; las siguientes guías clínicas basadas en la evidencia (JNC-8) incluirán modificaciones en este aspecto. La meta de presión arterial para los pacientes con insuficiencia renal crónica es < 130/80 mmHg.

La elección del tratamiento dependerá de si existen o no condiciones especiales. Si el paciente no tiene condiciones especiales y está en etapa 1 de HTA, que se define por presión arterial sistólica entre 140 y 159 mm y presión arterial diastólica entre 90 y 99, el fármaco de elección es un diurético tiazídico, aunque también se pueden considerar los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los inhibidores del receptor de angiotensina, los beta bloqueadores, los bloqueadores de los canales de calcio o una combinación de dos de estos fármacos. La eficacia de los IECA y los inhibidores del receptor de angiotensina está respaldada por la evidencia científica; en el caso de los pacientes con intolerancia a la glucosa estos fármacos son la primera elección. Si el paciente está en HTA en etapa 2, que se define por presión arterial sistólica sobre 160 mmHg o presión diastólica sobre 100, conviene comenzar con terapia farmacológica combinada, por ejemplo un diurético tiazídico más un IECA o un inhibidor del receptor de angiotensina más un beta bloqueador o un inhibidor de canales de calcio. Si pese a que se ha prescrito fármacos apropiados el paciente no alcanza la presión arterial deseada, se debe derivar al médico especialista en hipertensión (Fig. 6).

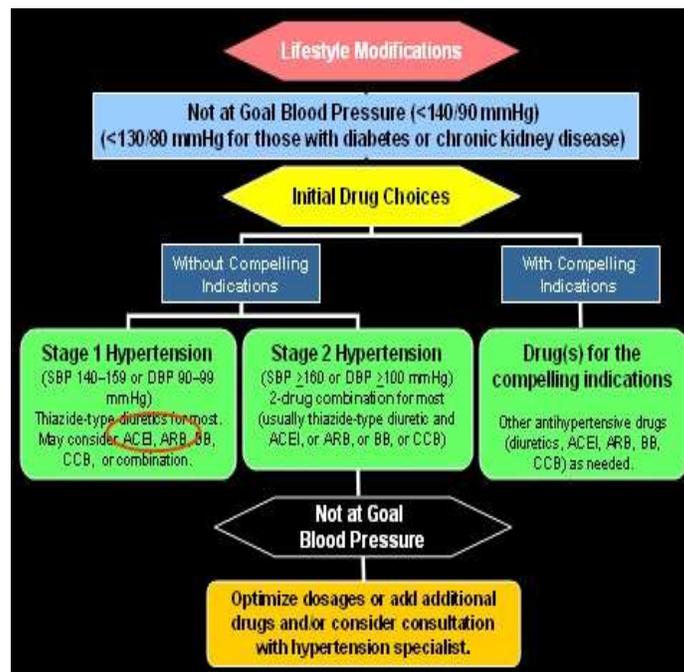


Figura 6. Algoritmo JNC-7 para el tratamiento de la hipertensión arterial y obesidad.

Los estudios clínicos sobre la eficacia de los fármacos antihipertensivos para reducir la hipertensión y sus complicaciones, como accidentes vasculares, infarto al miocardio y muerte súbita, demuestran que se necesita casi tres fármacos para alcanzar los valores de presión sanguínea deseados (7). Por lo tanto, si se piensa en reducir la hipertensión arterial con un esquema terapéutico que incluya modificación del estilo de vida más un solo fármaco lo más probable es que no se logren las expectativas.

Obesidad, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus

Lo primero que se debe evaluar en los pacientes obesos es la tolerancia a la glucosa y la eventual presencia de diabetes *mellitus*, ya que el control de la glicemia es fundamental para lograr el manejo adecuado de las comorbilidades. Es importante buscar la presencia de microalbuminuria y examinar los pies del paciente. Si existe diabetes *mellitus* se debe tratar siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas que establecen que es crucial instaurar un tratamiento agresivo y precoz con terapia combinada, con el objetivo de obtener niveles de hemoglobina glicosilada menores de 7%. En el estudio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), que se realizó a pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2, se aplicó un tratamiento enérgico con el objetivo de reducir los valores de hemoglobina glicosilada bajo 6%, pero ésta no es una meta terapéutica aceptable. En ese estudio la mortalidad global de los pacientes se elevó por alguna razón que no se ha logrado comprender.

En la Fig. 7, la flecha indica el momento en que se detecta clínicamente la diabetes: se observa que antes de eso hay un incremento progresivo de la glicemia de ayuno y un deterioro progresivo de la glicemia post prandial, tanto en pacientes con intolerancia a la glucosa como en aquellos con diabetes (8).

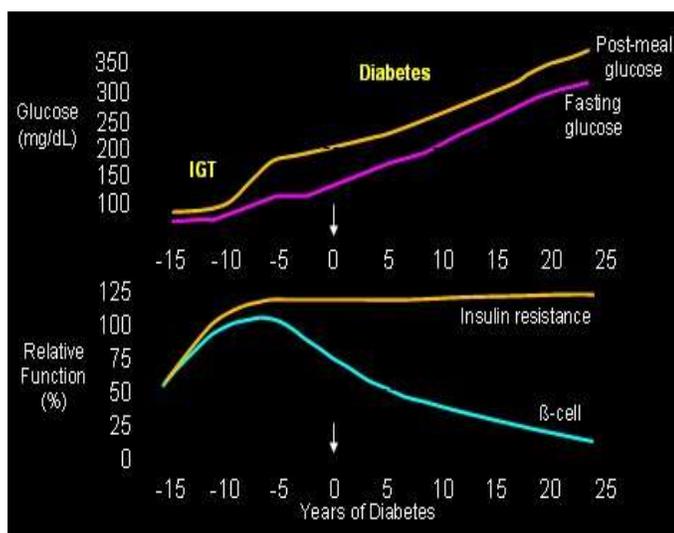


Figura 7. Historia natural de la diabetes *mellitus* tipo 2.

En términos de mecanismos, la resistencia a la insulina se presenta durante la fase de intolerancia a la glucosa, pero el diagnóstico final de diabetes se realiza cuando la secreción de insulina se encuentra muy disminuida. En ambos casos el manejo de la glicemia es la conducta clínica de rigor.

Existen diversas opciones terapéuticas para la diabetes *mellitus* tipo 2; lo importante es elegir la más apropiada según el sitio de acción de cada fármaco y según los mecanismos involucrados en el desarrollo de la enfermedad:

- Cuando existe un problema con la secreción de insulina en el páncreas, lo más apropiado es utilizar sulfonilureas, repaglinida, nateglinida o terapia de incretina, según el estadio de la enfermedad.
- Si hay un exceso de carbohidratos de origen dietario a nivel intestinal se deberá emplear fármacos que actúen a este nivel y modifiquen posteriormente la glicemia, como acarbosa y miglitol, entre otros.
- Frente a un exceso de producción hepática de glucosa se utilizará metformina.
- Finalmente, la resistencia a la insulina, que según algunos estudios se determina principalmente a nivel musculoesquelético, se puede tratar con tiazolidindionas o glitazonas como rosiglitazona y pioglitazona, que mejoran la sensibilidad a la insulina.
- Las incretinas GLP-1 y GIP, que son las más conocidas, son rápidamente inactivadas en la pared de los capilares por la proteasa dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Aunque el mecanismo mediante el cual el metabolismo de las incretinas se relaciona con la aparición de diabetes *mellitus* tipo 2 todavía no está claro, se sabe que los fármacos que inhiben esta vía metabólica tienen efectos beneficiosos en esta enfermedad, lo que ha dado origen a una nueva generación de fármacos para tratar la diabetes *mellitus* tipo 2: los agonistas de GLP-1 y los inhibidores de DPP-4 (9).

Del Prato sugiere que la diabetes se debe tratar en forma más precoz y agresiva y que el desafío actual es romper la inercia clínica que impide realizar intervenciones más enérgicas en los estadios tempranos de la diabetes (10), concepto que es apoyado por Jack Leahy y otros autores. En la mayoría de los casos el diagnóstico de diabetes *mellitus* se realiza cuando el paciente tiene valores de hemoglobina glicosilada de 9,3%; en ese momento se comienza a trabajar para que baje de peso y modifique su estilo de vida, luego se inicia la monoterapia y posteriormente, si no se logran niveles aceptables de hemoglobina glicosilada se agrega un segundo e incluso un tercer fármaco, para finalizar con insulinoterapia después de varios años de tratamiento subóptimo (Fig. 8).

Una aproximación clínica más enérgica permitiría alcanzar las metas terapéuticas en estadios más tempranos. Para ello sigue siendo fundamental incluir cambios en el estilo de vida que incluyan una dieta de calidad más la reducción del peso corporal lo más rápido posible; por lo tanto se comienza inmediatamente con un fármaco para tratar la intolerancia a la glucosa y si no se logra la meta

terapéutica se aumenta la dosis o se adiciona otro fármaco rápidamente. Sin este manejo la enfermedad seguirá su curso y la disfunción continuará aumentando; por lo tanto, lo primordial es mantener un apropiado control de la glicemia (Fig. 9).

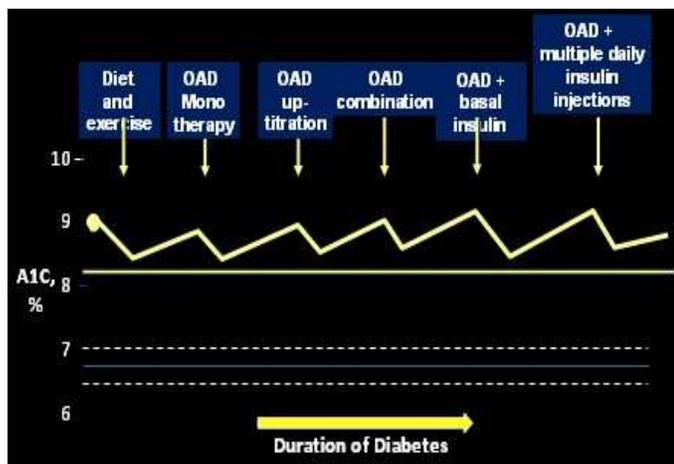


Figura 8. El desafío de vencer la inercia clínica.

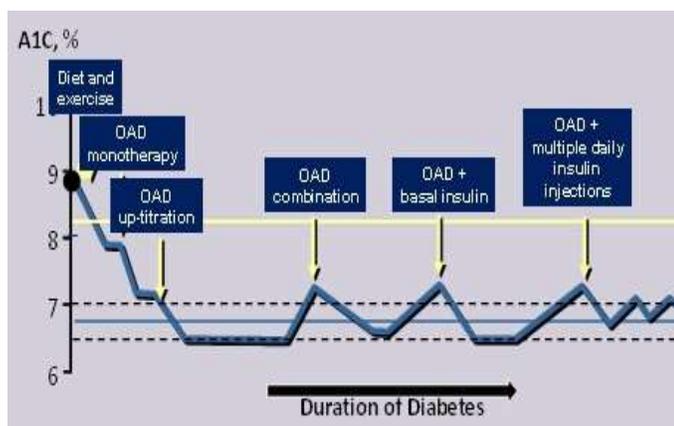


Figura 9. El desafío de vencer la inercia clínica: tratamiento más precoz y agresivo.

Goldstein y su grupo estudiaron a pacientes que no estaban recibiendo fármacos por vía oral o que estaban con monoterapia en dosis bajas. Luego de un período de screening y de dieta más ejercicio seleccionaron a aquellos con hemoglobina glicosilada A1C entre 7,5 y 11% y, después de un período de placebo simple ciego, los asignaron en forma aleatoria a uno de seis grupos: placebo; sitagliptina, un inhibidor de DPP-4 en dosis de 100 mg/día; metformina 500 mg dos veces al día; metformina en dosis mayor, 1000 mg dos veces al día; combinación de sitagliptina 50 mg y metformina, 500 mg dos veces al día; y finalmente, sitagliptina 50 mg más metformina 1000 mg dos veces al día (11). El valor inicial de hemoglobina glicosilada fue 8,8%. Los mejores resultados se obtuvieron con las terapias combinadas, especialmente con metformina más inhibidor de DPP-4 en dosis elevadas (Fig. 10).

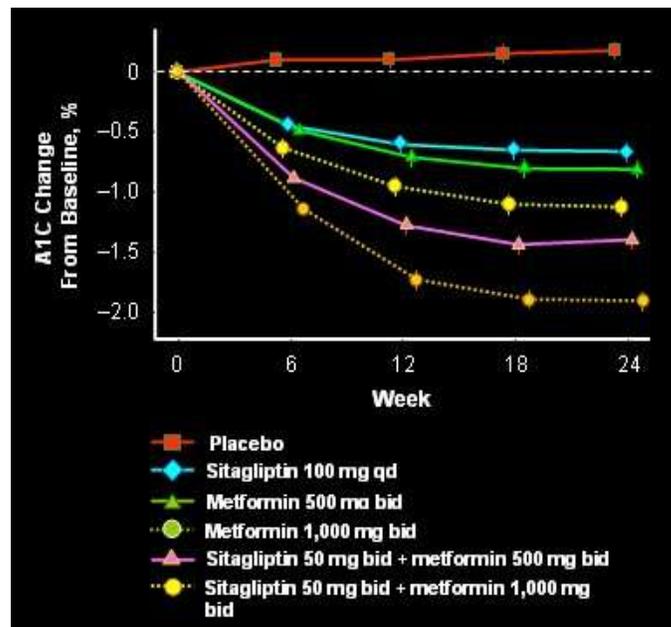


Figura 10. Tratamiento inicial de pacientes diabéticos con terapia combinada con sitagliptina más metformina: resultados sobre A1C.

En la Figura 11 se muestra el algoritmo de la Asociación Americana de Diabetes para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En la revista *Diabetes Care* se publican en forma periódica las actualizaciones de las prácticas clínicas (12).

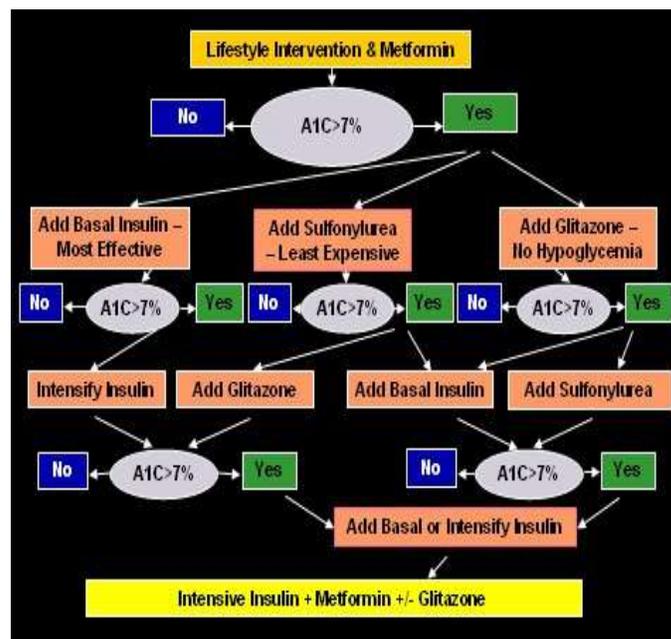


Figura 11. Algoritmo de la Asociación Americana de Diabetes para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Jack Leahy propone otro algoritmo para lograr el control de la glicemia, según el cual, en cuanto se hace el diagnóstico se debe indicar cambios en el estilo de vida e iniciar simultáneamente metformina, que constituye el primer paso terapéutico; luego se puede agregar un segundo y eventualmente un tercer fármaco o bien, dos fármacos por vía oral más insulina basal mediante inyección diaria. Finalmente se puede recurrir a insulina en dosis múltiples y en ese caso no se recomienda incluir fármacos orales. El autor sugiere alcanzar niveles de HbA_{1c} inferiores a 8% y si es necesario administrar al mismo tiempo hasta tres fármacos. Quizás si se inicia la terapia con la combinación de sitagliptina y metformina se alcance esta meta más rápidamente. Esta propuesta es válida, ya que se orienta a iniciar la terapia en forma temprana y enérgica con el propósito de controlar la diabetes lo antes posible y preservar por más tiempo la función de las células beta (Fig. 12).

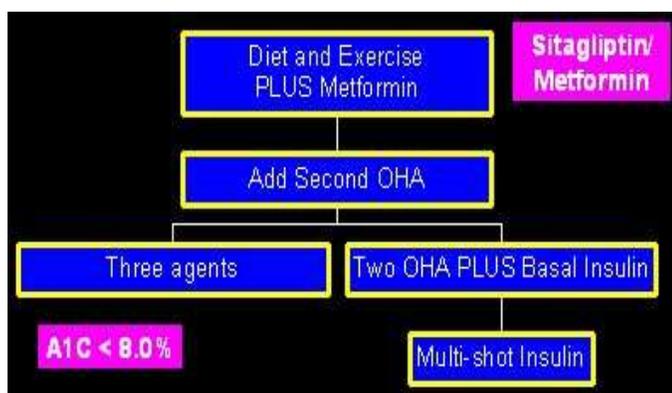


Figura 12. Algoritmo para el control glicémico propuesto por Jack Leahy.

Referencias

1. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008 Feb 16;371(9612):569-78. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res*. 2000 Dec;8(9):605-19. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Narkiewicz K. Diagnosis and management of hypertension in obesity. *Obes Rev*. 2006 May;7(2):155-62. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560-72. Epub 2003 May 14. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Bakris GL, Weir MR, Black HR. Improving blood pressure control rates: is there more we can do? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007 Feb;9(2):134-42. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Ramlo-Halsted B, Edelman S. The Natural History of Type 2 Diabetes: Practical Points to Consider in Developing Prevention and Treatment Strategies. *Clinical Diabetes*. 2000; 18 (2). ↑ | [Link](#) |
8. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Oct;26(10):2929-40. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B; et al. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. *Int J Clin Pract*. 2005 Nov;59(11):1345-55. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Aug;30(8):1979-87. Epub 2007 May 7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007 Mar;30(3):753-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.