

Nutrición Clínica en Medicina

**Revista científica dedicada a la revisión de temas relevantes
en el área de la Nutrición Clínica y la Alimentación**

Alcohol y síndrome de apnea-hipopnea: implicaciones cardiometabólicas

Alcohol and sleep apnoea-hypopnoea syndrome: cardiometabolic implications

Eduardo Enríquez-Rodríguez, Freddy Andrés Delgado-Calva y David Jerves-Donoso

**Aminoácidos de cadena ramificada como biomarcadores y tratamiento en la sarcopenia del paciente
con diabetes mellitus**

*Branched-chain amino acids as biomarkers and treatment in sarcopenia of patients
with diabetes mellitus*

Celia Chicharro, Daniel A. de Luis-Román y Zoraida Verde

**Implicaciones del análisis de bioimpedancia y del ángulo de fase en la valoración nutricional
del paciente con demencia**

*Implications of bioimpedance analysis and phase angle in the nutritional assessment of patients
with dementia*

Paz Redondo-del-Río y Beatriz de Mateo Silleras

Enfermedad metabólica ósea en la anorexia nerviosa: fisiopatología y tratamiento

Metabolic bone disease in anorexia nervosa: pathophysiology and treatment

Rocío Campos del Portillo y Francisco Pita Gutiérrez

www.nutricionclinicaenmedicina.com

VOLUMEN XVIII N° 2 2024

[r e v i s i ó n]

Alcohol y síndrome de apnea-hipopnea: implicaciones cardiometabólicas

Alcohol and sleep apnoea-hypopnoea syndrome: cardiometabolic implications

Eduardo Enríquez-Rodríguez, Freddy Andrés Delgado-Calva y David Jerves-Donoso

Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario de Soria. Soria

Cómo citar este trabajo

Enríquez-Rodríguez E, Delgado Calva FA, Jerves-Donoso D. Alcohol y síndrome de apnea-hipopnea: implicaciones cardiometabólicas. *Nutr Clin Med* 2024;18(2):77-88

Palabras clave

Apnea del sueño, alcohol, metabolismo, enfermedad cardiovascular.

>>RESUMEN

El consumo de alcohol y el síndrome de apnea-hipopnea del sueño se han relacionado en múltiples estudios con el desarrollo del síndrome cardiometabólico. Este síndrome, caracterizado por la resistencia a la insulina, obesidad abdominal, dislipidemia e hipertensión arterial, se asocia a un mayor riesgo de aterosclerosis que puede desencadenar muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio e ictus. Además, ambas entidades pueden producir otros eventos adversos a nivel cardíaco tales como arritmias e insuficiencia cardíaca.

En el caso del consumo de alcohol, existen varios factores que modulan su efecto a nivel cardiometabólico, como la dosis ingerida y el tipo de bebida, así como otros dependientes del individuo, como el sexo y los polimorfismos genéticos. En el caso del síndrome de apnea-hipopnea del sueño, existe una clara asociación con la obesidad, la hipertensión arterial y la resistencia a la insulina que pueden influir en la aparición de eventos cardiovasculares mayores.

Es importante mencionar que el consumo de alcohol aumenta el riesgo de padecer síndrome de apnea-hipopnea del sueño, por lo que la combinación de ambas puede incrementar el riesgo cardiovascular.

El objetivo de la presente revisión es analizar la evidencia que relaciona el consumo de alcohol y el síndrome de apnea-hipopnea del sueño con el síndrome cardiometabólico, así como con la aparición de eventos adversos cardiovasculares ateroscleróticos y no ateroscleróticos.

Nutr Clin Med 2024; 18 (2): 77-88

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.2.5133

Correspondencia

Eduardo Enríquez-Rodríguez
Email: educardio87@gmail.com

Obra bajo Licencia Creative Commons Reconocimiento-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Más información:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Key words

Sleep apnoea, alcohol, metabolism, cardiovascular disease.

<<ABSTRACT

Alcohol consumption and obstructive sleep apnea syndrome have been linked in multiple studies to the development of cardiometabolic syndrome. This syndrome, characterized by insulin resistance, abdominal obesity, dyslipidemia, and arterial hypertension, is associated with a higher risk of atherosclerosis, which can lead to cardiovascular death, acute myocardial infarction, and stroke. Additionally, both conditions can cause other adverse cardiac events such as arrhythmias and heart failure.

In the case of alcohol consumption, there are several factors that modulate its cardiometabolic effect, such as the ingested dose and the type of drink, as well as other individual-dependent factors such as sex and genetic polymorphisms. In the case of obstructive sleep apnea syndrome, there is a clear association with obesity, arterial hypertension, and insulin resistance, which can influence the occurrence of major cardiovascular events.

It is important to mention that alcohol consumption increases the risk of developing obstructive sleep apnea syndrome, so the combination of both can increase cardiovascular risk.

The aim of this review is to analyze the evidence linking alcohol consumption and obstructive sleep apnea syndrome with cardiometabolic syndrome, as well as the occurrence of atherosclerotic and non-atherosclerotic adverse cardiovascular events.

Nutr Clin Med 2024; 18 (2): 77-88

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.2.5133

>>INTRODUCCIÓN

El consumo de alcohol y el síndrome de apnea e hipopnea del sueño (SAHS) son dos entidades que están relacionadas. El alcohol, un depresor del sistema nervioso central con efectos relajantes de los músculos periféricos, es un factor de riesgo independiente de SAHS¹. El mecanismo por el cual el alcohol favorece la aparición de SAHS podría estar relacionado con el colapso de las vías respiratorias superiores, el daño celular alveolar tipo 2 y la reducción del glutatión de la superficie alveolar^{1,2}. Dejar de beber reduce el riesgo de SAHS, pero este nunca se equiparará al de las personas que nunca han bebido³.

Por otro lado, el síndrome cardiometabólico se define como un espectro de anomalías metabólicas que son factores de riesgo cardiovascular. Entre ellas se incluye la obesidad abdominal, la resistencia a la insulina que puede ocasionar diabetes *mellitus* tipo 2, la dislipidemia y la hipertensión arterial (HTA)⁴. Las personas con síndrome cardiometabólico tienen un riesgo mayor de infarto agudo de miocardio (IAM), ictus y enfermedad arterial periférica, que las que no lo tienen⁵.

Existen diversos estudios que demuestran que el consumo excesivo de alcohol y el SAHS pueden

producir alteraciones a nivel fisiopatológico que conducen a la aparición del síndrome cardiometabólico, con el consiguiente aumento del riesgo cardiovascular⁶⁻⁹. Esta evidencia es más bien contradictoria en el caso del consumo moderado de alcohol, donde se carece de ensayos clínicos de suficiente potencia para valorar su impacto en diferentes parámetros cardiometabólicos y su influencia en la aparición de eventos cardiovasculares mayores.

El objetivo de la presente revisión es analizar la evidencia que relaciona el alcohol y el SAHS con el síndrome cardiometabólico, y posteriormente la asociación de ambas con la aparición de eventos cardiovasculares mayores.

>>ALCOHOL E IMPLICACIONES CARDIOMETABÓLICAS

El alcohol en Europa habitualmente se asocia a problemas graves de salud. "Los europeos son los mayores bebedores del mundo"¹⁰, la ingesta media de alcohol es > 25 g/día entre los adultos, con una prevalencia de bebedores en los últimos 12 meses del 72 % (61,4 % entre mujeres y 83,3 % entre hombres)^{11,12}. La prevalencia del consumo perjudicial es del 30,4 %¹¹. Se estima que en 2016

se atribuyeron 291 100 muertes al consumo de alcohol en Europa (5,5 % de las muertes europeas, 12 % de la mortalidad prematura en hombres y 2 % en mujeres)¹².

La causa más frecuente de muerte a nivel mundial son las enfermedades cardiovasculares (ECV)¹³. La ECV genera dos veces más mortalidad que otras enfermedades como el cáncer, infecciones o desórdenes alimentarios¹⁴. La ECV provoca mayor morbilidad que cualquier otra causa, siendo el ictus y la enfermedad coronaria los más prevalentes¹⁵. La ECV se expresa con mayor probabilidad en individuos con ciertas características, los denominados factores de riesgo cardiometabólicos. Habitualmente, los factores de riesgo principales son bien conocidos: HTA, dislipidemia, diabetes *mellitus* y obesidad, entre otros; sin embargo, en el siguiente apartado hablaremos de la relación del alcohol como factor de riesgo cardiometabólico y posteriormente su implicación en las enfermedades cardiovasculares más importantes¹⁶.

>> EL ALCOHOL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO

Para hablar del impacto del alcohol sobre la salud cardiovascular hay que recordar qué implicaciones presenta sobre el metabolismo celular. Dicho efecto depende de varias circunstancias asociadas e inherentes al alcohol: en primer lugar, la cantidad (gramos de alcohol) que se consume; en segundo lugar, el tipo de alcohol, y finalmente, el patrón de consumo¹⁰. Asimismo, hay factores no dependientes del consumo de alcohol, como el dimorfismo sexual (más vulnerable en el sexo femenino)¹⁷, el polimorfismo genético (predisposición individual) y noxas ambientales (existe disparidad en los resultados según la geografía subyacente, entre otras)^{8,9}.

Las implicaciones cardiometabólicas dependen del grado de alcohol de consumo:

Según las guías estadounidenses, el consumo moderado de alcohol se define como 1 copa/día para mujeres y 1-2 copas/día para hombres, mientras que el consumo excesivo o perjudicial según el National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) se define como el consumo de 5 o más bebidas alcohólicas en cualquier día o 15 o más bebidas alcohólicas a la semana en el

caso de los hombres; mientras que para las mujeres se define como el consumo de 4 o más bebidas alcohólicas en cualquier día u 8 o más bebidas alcohólicas a la semana¹⁸. La Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) define el alto consumo de alcohol como el consumo excesivo y peligroso de alcohol en 5 o más días en el último mes¹⁸.

El consumo excesivo o perjudicial produce disfunción del adipocito, que libera citoquinas inflamatorias que favorecen la hiperinsulinemia. Por otro lado, las partículas de degradación del alcohol generan citotoxicidad a nivel hepático, cardíaco y renal^{8,9}. El principal órgano afectado es el hígado, producto del estrés oxidativo, la lipotoxicidad y la activación del sistema macrofágico, que desencadenará una serie de eventos adversos sobre otros órganos diana. A nivel metabólico, se produce un aumento de triglicéridos, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), así como aumento de la resistencia a la insulina que tarde o temprano conducirá a la aparición de diabetes *mellitus* tipo 2^{8,9}. Todo esto podría verse favorecido por polimorfismos genéticos de cada individuo¹⁹.

En cuanto al efecto del consumo moderado-bajo de alcohol, depende del tipo de alcohol: el consumo moderado de cerveza quizás reduzca el riesgo cardiovascular por un mecanismo de prevención de la oxidación de LDLc. La cerveza podría evitar la formación de células espumosas (célula transcendental para la formación de placa ateromatosa) a través del aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de mejora en la capacidad oxidativa, protegiendo las propiedades endoteliales del sistema arterial²⁰. Los componentes no alcohólicos de la cerveza protegen contra la disfunción endotelial coronaria al contrarrestar el daño oxidativo vascular (mecanismos antiinflamatorios), y al evitar la agregación plaquetaria (efecto antitrombótico) principalmente por inducción de la óxido-nítrico sintasa e inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa²⁰.

El vino contiene polifenoles que parecen reducir las concentraciones plasmáticas de moléculas prooxidantes, inflamatorias y moléculas de adhesión de leucocitos, disminuyendo la resistencia a la insulina y la presión arterial. Asimismo, reducen la oxidación de fosfolípidos, modulan la

señalización celular, disminuyen la agregación plaquetaria (concentraciones de monocitos y moléculas de adhesión endotelial) y la proteína C reactiva altamente sensible^{21,22}. El vino tinto tiene mayor concentración de polifenoles que el vino blanco (10 veces más) estando más asociado con salud cardiovascular²³. A nivel metabólico, se traduce en aumento de HDL²⁴, inhibición de liberación de citoquinas inflamatorias, inhibición de la peroxidación lipídica del LDLc y mejoría de la resistencia a la insulina²¹. También existen datos de que podría mejorar la microbiota intestinal²⁵.

Los licores u otras bebidas espirituosas como la ginebra y el vodka no tienen una cantidad significativa de polifenoles u otros compuestos no alcohólicos que puedan ser beneficiosos a nivel cardiovascular. Por lo tanto, los datos son relativamente limitados²⁶.

Los estudios epidemiológicos no aleatorizados han atribuido algunos beneficios al consumo moderado de alcohol sobre la cardiopatía isquémica, la diabetes o el accidente cerebrovascular isquémico, mientras que encontraron efectos perjudiciales sobre otras patologías como el suicidio, varios tipos de cáncer, las enfermedades hepáticas, los trastornos mentales y las enfermedades transmisibles^{10,12}.

La evidencia actual es heterogénea, especialmente de los estudios mendelianos, cuestionando la afirmación de que el consumo moderado de alcohol podría reducir la ECV y la mortalidad por todas las causas, concluyendo que el balance neto es poco favorable^{27,28}. Así, se han emitido mensajes como que el nivel seguro de consumo de alcohol debe ser cero y “ningún nivel de consumo de alcohol mejora la salud”^{29,30}.

Los ensayos clínicos disponibles están realizados a corto plazo con un número bajo de pacientes, sin resultados consistentes y homogéneos, y sin evaluar eventos clínicos relevantes. La mayoría valora el efecto en el perfil lipídico, glucémico e inflamatorio.

El estudio CASCADE (Cardiovascular Diabetes and Ethanol trial) es el ensayo clínico más largo hasta la fecha, con un seguimiento de dos años; incluyó 224 participantes con diabetes bien controlada, siendo todos abstemios antes de iniciar el estudio. Los pacientes se aleatorizaron 1:1:1 para

consumir con la cena agua mineral, vino blanco o vino tinto, y se observó que los participantes que consumían vino tinto tenían mayor concentración de HDLc y apolipoproteína A1, reduciendo el componente del síndrome metabólico en comparación con agua mineral. No se encontraron diferencias en cuanto a control glucémico, presión arterial, función hepática o calidad de vida³¹. En Italia, otro ensayo clínico con 131 pacientes con IAM y diabetes comparó la dieta mediterránea con o sin adición de cuatro onzas diarias de vino tinto, demostrando una mejoría de los parámetros cardiometabólicos con niveles más altos de HDL, reducciones en varios biomarcadores inflamatorios, niveles más bajos de insulina en ayunas y mejor función ventricular izquierda después de un año en aquellos que consumían vino tinto³².

En cuanto a los metaanálisis de estudios observacionales disponibles, Wood *et al.* analizaron 599 912 bebedores actuales sin ECV y encontraron una asociación directa lineal entre el consumo de alcohol y el riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad hipertensiva fatal y aneurisma aórtico fatal, siendo la relación inversa con el IAM para una ingesta inferior a 200 g/semana³³. Otro metaanálisis realizado por la Global Burden of Disease encontró resultados similares. En ambos metaanálisis no se observó ninguna asociación perjudicial o beneficiosa entre el consumo moderado de alcohol y la mortalidad por todas las causas, aunque Wood *et al.* objetivaron menor riesgo entre los consumidores de menos de 300 g/semana cuyo consumo se distribuyó en 3 días o más por semana. Los autores concluyen que la suposición general de una asociación protectora entre el consumo moderado de alcohol y la ECV es errónea, y esta relación es más compleja y no se expresa únicamente como una asociación en forma de J^{12,33}.

La complejidad de la relación del alcohol y el riesgo cardiovascular aún no está esclarecida. Se espera que los resultados del ensayo clínico UNATI (Advise of Moderate Drinking Pattern Versus Advice on Abstinence on Major Disease and Mortality) aporte luz al respecto³⁴.

>> ALCOHOL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El consumo de alcohol interactúa con el riesgo cardiovascular de forma variable, lo cual ya ha

sido detallado en el apartado anterior. A pesar de la existencia de evidencia heterogénea de los beneficios del consumo bajo a moderado de alcohol sobre el corazón, existen varios efectos perjudiciales bien definidos cuando se trata de consumo excesivo o crónico³⁵.

Existen varios mecanismos que generan afección cardiovascular. La citotoxicidad directa (etanol y sus metabolitos) provoca daño y alteración de contractilidad miocárdica a través del estrés oxidativo, fibrosis cardíaca y disfunción del acoplamiento excitación-contracción²⁴. Los mecanismos indirectos se basan en el incremento de la presión arterial mediante la activación del eje neurohormonal, el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona; asimismo, promueven la disfunción endotelial²⁴.

Alcohol y enfermedad vascular aterosclerótica

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte y discapacidad en todo el mundo, y su prevalencia y gravedad están estrechamente relacionadas con las de los factores de riesgo modificables (estilos de vida) y no modificables³⁶.

En el registro EUROASPIRE V, que incluía 7350 sujetos con un evento coronario reciente, el 46 % de los hombres consumían alcohol, mientras que un 23 % de mujeres lo hacían³⁷.

El consumo excesivo de alcohol se relaciona con aumento del riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria tanto en mujeres como en hombres, además de un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, ya sea hemorrágico o isquémico³⁸.

En una cohorte de ocho países europeos se estudió a 32 549 participantes sin ECV de base, en los que se evaluó la asociación del consumo de alcohol con ictus e IAM fatal y no fatal. Los resultados obtenidos fueron un riesgo inverso del consumo de alcohol para IAM no fatal (riesgo relativo: 0,94; intervalo de confianza del 95 %: 0,92-0,96) por cada 12 g/día de ingesta mayor, y una asociación en forma de J entre el consumo de alcohol y el riesgo de enfermedad coronaria mortal³⁹. En cuanto al ictus mortal y no mortal, se encontró una asociación positiva por cada aumento de 12 g/día de consumo de alcohol, siendo muy

similares tanto para la etiología isquémica como hemorrágica³⁹.

En lo que respecta a la enfermedad arterial periférica, en un estudio unicéntrico observacional que incluyó a 342 participantes con más de un factor de riesgo cardiovascular o ECV confirmada, la ingesta de alcohol se correlacionó positivamente con el volumen de la placa aterosclerótica periférica medida mediante ecografía Doppler⁴⁰. En pacientes diabéticos con enfermedad arterial periférica también se ha observado una relación positiva con el consumo de alcohol⁴¹.

En conclusión, la relación entre el consumo de alcohol y la enfermedad vascular aterosclerótica difiere según el escenario clínico; tiene una relación positiva para el ictus y enfermedad arterial periférica, mientras que para el IAM fatal tiene una relación bifásica en forma de J, y una relación inversa cuando se trata de IAM no fatal. Estos datos deben interpretarse con cautela al ser obtenidos a partir de estudios observacionales.

Alcohol y miocardiopatía dilatada

La miocardiopatía dilatada alcohólica (MCD-A) es una miocardiopatía secundaria que es difícil de diferenciar (clínica e histológicamente) de la miocardiopatía dilatada idiopática, ya que su diagnóstico es por exclusión. Por lo anterior, la MCD-A se sospecha si el paciente consume una cantidad suficiente de alcohol que justifique su diagnóstico (consumo crónico o perjudicial).

Aún no se ha definido la cantidad de alcohol (g/día) y el tiempo de exposición que se precisa para desarrollar MCD-A; sin embargo, “en consenso y basado en extrapolaciones de estudios de casos y controles, parece ser que la ingesta de alcohol de > 60 a 80 g/día durante cinco años probablemente contribuya”^{42,43}.

En un metaanálisis del año 2015, Ronksley estudió la ingesta de alcohol y su relación dosis-respuesta con la aparición de insuficiencia cardíaca, observando que el consumo de siete copas por semana se asociaba con un riesgo 17 % menor de insuficiencia cardíaca en comparación con la abstinencia⁴⁴. Los niveles más altos de consumo de alcohol se han asociado consistentemente con medidas subclínicas que predisponen a la aparición de insuficiencia cardíaca, tales como

el remodelado adverso y el aumento de la masa miocárdica del ventrículo izquierdo^{43,44}.

El polimorfismo genético tiene un papel en la MCD-A, ya que se ha observado que entre las personas que consumen alcohol de forma perjudicial existe una afección heterogénea y no todos desarrollan la enfermedad. Así lo demuestra un estudio reciente donde se ha encontrado que existen variantes genéticas en las proteínas titina y lamina causantes de la miocardiopatía dilatada idiopática, que son más prevalentes en pacientes con MCD-A que en los sujetos de control⁴⁵.

Respecto al tratamiento de la MCD-A, se ha constatado que la reducción del consumo de alcohol o abstinencia es efectiva para su tratamiento, sin que quede establecido si es mejor la abstinencia o el consumo reducido-bajo⁴². Guzzo-Merello *et al.* objetivaron que no había diferencias entre los abstemios y los que redujeron la ingesta a un nivel moderado en cuanto a supervivencia sin trasplante y mejora de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

(FEVI)⁴⁶. Otro estudio más contemporáneo demostró que la abstinencia condujo a una mejora significativa de la FEVI en comparación con el consumo moderado de alcohol⁴⁷.

Independientemente de los resultados de los estudios descritos, habitualmente se suele recomendar evitar el consumo de alcohol, dado que los pacientes con consumo excesivo suelen tener recaídas y dificultad para mantener un consumo de alcohol bajo-moderado.

En la figura 1 se muestran los mecanismos fisiopatológicos que relacionan el consumo crónico / excesivo de alcohol y la aparición de MCD-A.

Arritmias cardíacas y muerte súbita

El consumo de alcohol se ha asociado durante mucho tiempo con la arritmogénesis, incluso en personas sin cardiopatía estructural, siendo la fibrilación auricular (FA) la arritmia cardíaca más frecuente inducida por el alcohol⁴⁸. Otros tipos de arritmias asociadas al alcohol

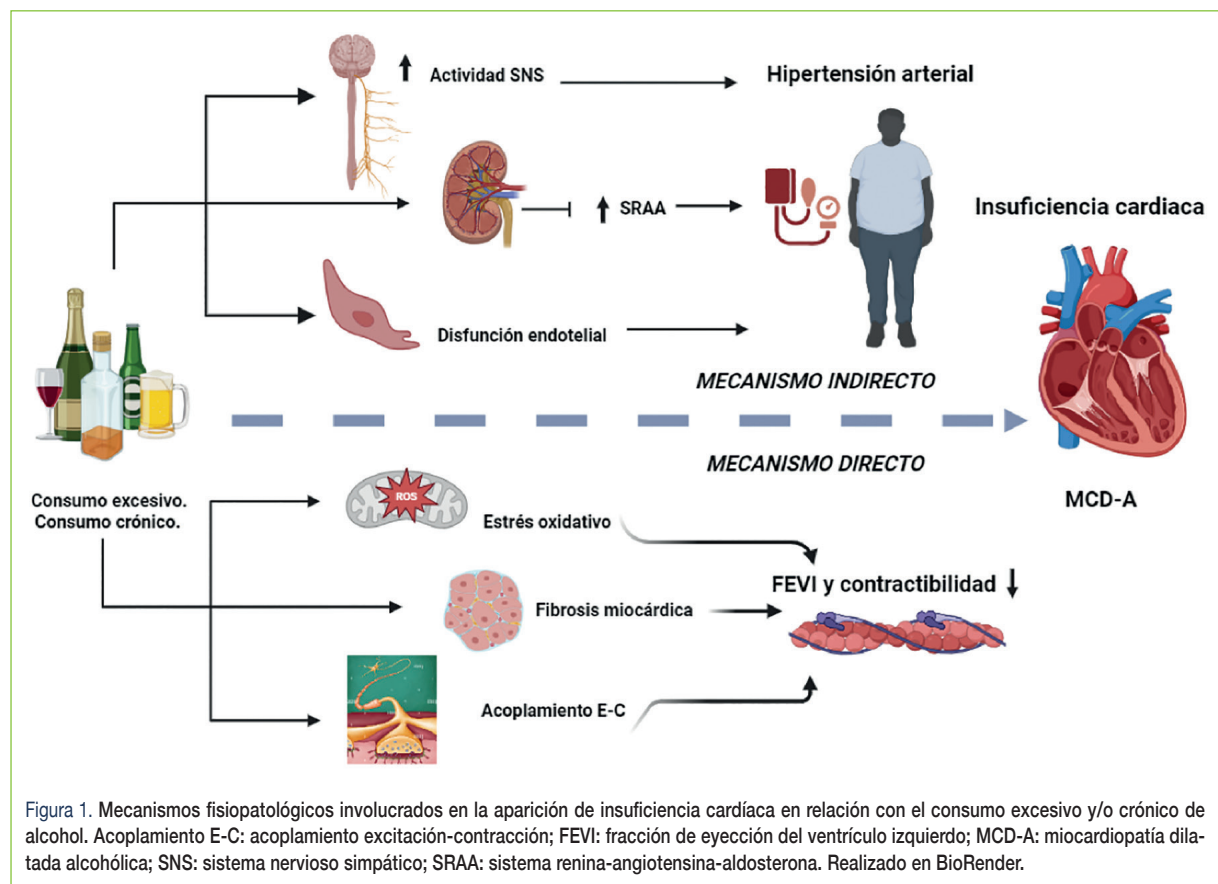


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la aparición de insuficiencia cardíaca en relación con el consumo excesivo y/o crónico de alcohol. Acoplamiento E-C: acoplamiento excitación-contracción; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MCD-A: miocardiopatía dilatada alcohólica; SNS: sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona. Realizado en BioRender.

son: *flutter* auricular, extrasístole ventricular y supraventricular, y taquicardia auricular paroxística⁴⁸.

Este efecto arritmogénico se mantiene incluso con cantidades bajas-moderadas de alcohol. En un estudio observacional sueco, el consumo de > 1 copa/semana aumentaba el riesgo de desarrollar FA con una relación lineal dosis-dependiente (por cada copa al día, aumentaba un 10 % el riesgo de desarrollar FA)⁴⁹. El estudio de Framingham observó que aumentaba un 34 % más la probabilidad de presentar FA entre los participantes que consumían > 36 g/día de alcohol, y estos resultados se mantenían a largo plazo⁵⁰.

Existe poca evidencia en cuanto a la asociación de alcohol y las arritmias ventriculares. Tu *et al.* estudiaron a 408 712 británicos con una mediana de seguimiento de 11,5 años, concluyendo que no había una asociación clara entre el consumo de alcohol y la incidencia de arritmias ventriculares. Sin embargo, los autores observaron un mayor riesgo de arritmias ventriculares en aquellos que consumían > 14 copas de bebidas por semana^{42,51}.

>> SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO: IMPLICACIONES CARDIOMETABÓLICAS

El SAHS se define como un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño⁵². En la figura 2 se explica su diagnóstico y tratamiento.

A nivel fisiopatológico, los microdespertares, la hipoxia intermitente y los cambios bruscos en las presiones intratorácicas producen un aumento de la actividad simpática, disfunción endotelial, estados de hipercoagulabilidad y proinflamación, estrés oxidativo y desregulación metabólica, que favorecen la aparición de alteraciones del metabolismo lipídico y de la glucosa e HTA, con el consiguiente desarrollo de aterosclerosis^{6,7}.

Metabolismo glucolipídico

Entre los mecanismos que explican la alteración del metabolismo glucosado en el SAHS están su

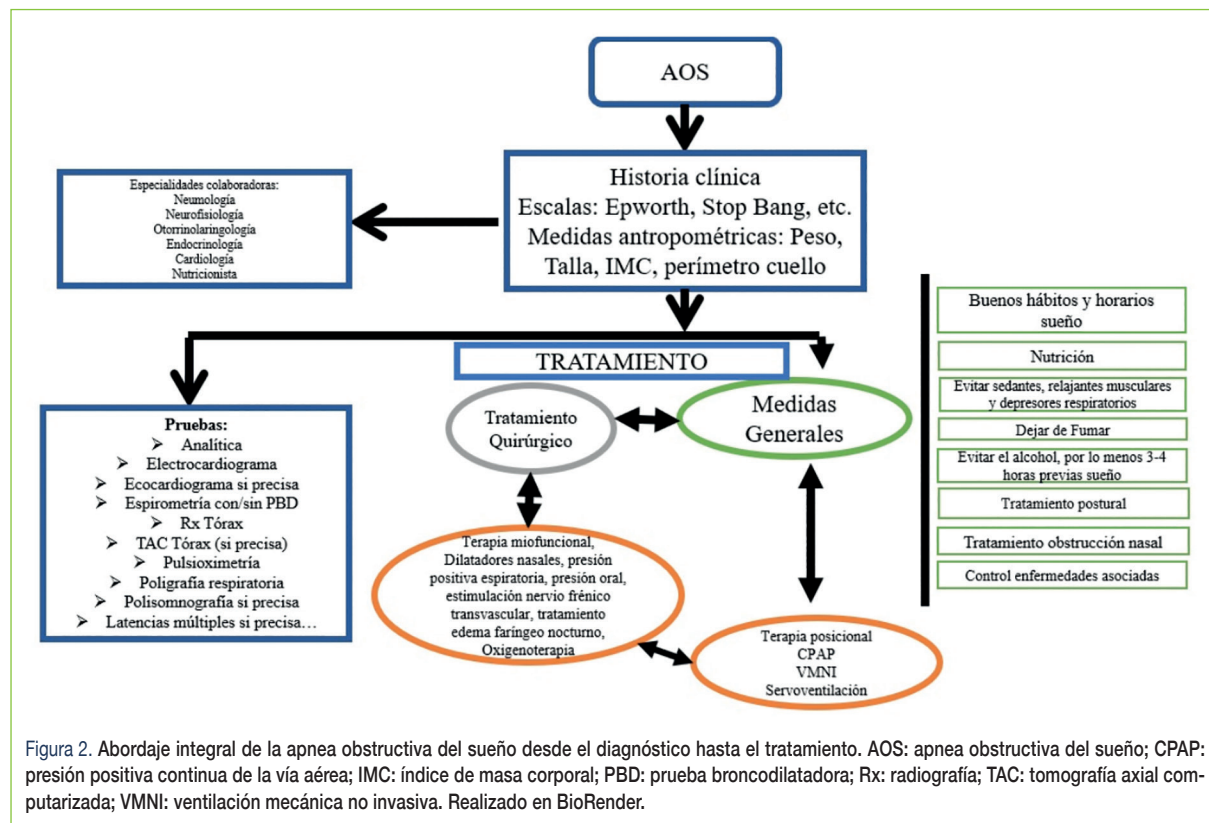


Figura 2. Abordaje integral de la apnea obstructiva del sueño desde el diagnóstico hasta el tratamiento. AOS: apnea obstructiva del sueño; CPAP: presión positiva continua de la vía aérea; IMC: índice de masa corporal; PBD: prueba broncodilatadora; Rx: radiografía; TAC: tomografía axial computarizada; VMNI: ventilación mecánica no invasiva. Realizado en BioRender.

acción sobre el eje hipotálamo-pituitario-adrenal, la activación simpática, el incremento de concentración de algunas adipoquinas, el efecto proinflamatorio y el estrés oxidativo.

La resistencia a la insulina presenta una relación lineal con la gravedad del SAHS independientemente de la edad, sexo, etnia y porcentaje de grasa corporal. De igual forma, existe una relación lineal e independiente entre la gravedad del SAHS y los niveles de hemoglobina glicosilada⁵³.

El SAHS podría relacionarse con una disminución en el aclaramiento de lipoproteínas, así como con un aumento de la lipólisis, empeorando el perfil lipídico.

Hipertensión arterial

El principal mecanismo es la activación del sistema simpático y en el eje renina-angiotensina-aldosterona (este último en la HTA resistente)^{6,54}.

Diferentes metaanálisis basados en ensayos clínicos bien diseñados coinciden en señalar que el tratamiento con presión positiva continua de la vía aérea reduce las cifras de tensión arterial sistólica en 2-2,5 mmHg y de tensión arterial diastólica en 1-1,5 mmHg, independientemente de otros factores⁵⁵. Estas reducciones en la tensión arterial son mayores en pacientes con HTA resistente, en torno a 4-5 mmHg de tensión arterial sistólica y 2-4 mmHg de tensión arterial diastólica⁵⁶, siendo el descenso incluso más acusado en los casos con hipertensión refractaria, sobre todo durante la noche⁵⁷.

Síndrome metabólico

Algunos autores defienden que el SAHS se asocia con la obesidad, HTA, dislipidemia y alteración del metabolismo glucosado, lo que hace suponer un mecanismo fisiopatológico común. Tanto el índice apnea-hipopnea como la hipoxia nocturna se han relacionado con un incremento de la grasa visceral⁵⁸.

Estudios transversales y longitudinales sugieren un vínculo entre la duración corta del sueño y la prevalencia de diabetes *mellitus* tipo 2, así como alteración de la homeostasis de la glucosa. La calidad y cantidad del sueño pueden estar relacionadas con la obesidad y la diabetes *mellitus* tipo 2⁵⁹.

Esteatosis hepática

La presencia de SAHS se ha asociado a esteatosis hepática no alcohólica, en especial en pacientes con síndrome metabólico, así como a una peor y más rápida evolución a formas más graves e incluso a cirrosis hepática⁶⁰. Además, los pacientes tienen mayores niveles de ácido úrico y de aparición de gota⁶¹.

>>SAHS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Cardiopatía isquémica

En el caso de la cardiopatía isquémica, tienen especial importancia la aterosclerosis, la hipercoagulabilidad y la disfunción endotelial producida por el SAHS.

La prevalencia de SAHS en pacientes con cardiopatía isquémica es del 30-66 % y hasta el 70 % de los pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo padecen SAHS no diagnosticado⁶². El SAHS puede empeorar el pronóstico de una cardiopatía isquémica preexistente, incrementando el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares y de reestenosis de los *stents* coronarios tras la revascularización⁶³.

Ictus

Diversos estudios prospectivos y un metaanálisis han encontrado que el padecer SAHS aumenta entre 2 y 3 veces el riesgo de sufrir un ictus, con un incremento de incidencia del 36 % por cada 10 puntos de aumento en el índice apnea-hipopnea⁶⁴.

Entre los mecanismos fisiopatológicos que explican la asociación de SAHS e ictus se encuentran el descontrol del flujo sanguíneo cerebral, la persistencia de foramen oval permeable o la aparición de arritmias auriculares como FA que aumentan la posibilidad de ictus cardioembólicos. Por lo tanto, se especula que el SAHS puede funcionar como factor de riesgo del ictus, así como factor pronóstico del mismo⁶⁵.

Arritmias

Aparecen con una prevalencia en torno al 50 %, siendo las más habituales el bloqueo auriculo-

ventricular, las pausas sinusales, y las extrasístoles auriculares y ventriculares. Estos eventos son más frecuentes cuanto mayor es la gravedad del SAHS, y, sobre todo, con la severidad de la hipoxia asociada⁶⁶. En pacientes con SAHS, las bradiarritmias suelen estar provocadas por estimulación vagal secundaria a la hipoxia en un corazón estructuralmente sano; mientras que otros tipos de arritmias como la FA o la taquicardia ventricular suelen ocurrir en el contexto de una lesión estructural cardíaca asociada. Un reciente metaanálisis compuesto fundamentalmente por estudios observacionales encontró una reducción del 42 % de riesgo de sufrir una recurrencia de FA tras cardioversión en el grupo tratado, efecto que fue más evidente en pacientes más jóvenes, género masculino y obesos⁶⁷.

Los pacientes con SAHS tienen un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar FA que los sujetos sin SAHS⁶⁸.

Insuficiencia cardíaca

Por un lado, la hipoxia puede dificultar la relajación ventricular durante la diástole, así como la contractilidad miocárdica. Por otro lado, las oscilaciones bruscas y repetidas en la presión negativa intratorácica incrementan la poscarga y reducen la precarga del ventrículo izquierdo, lo que produce una disminución en el gasto cardíaco. El exceso de líquido derivado de la insuficiencia cardíaca se redistribuiría cuando el paciente adopta el decúbito, provocando edema perifaríngeo, que facilitaría el colapso de la vía aérea superior, provocando SAHS. La prevalencia de SAHS en pacientes con insuficiencia cardíaca se sitúa en el 11-50 %⁶⁹.

Enfermedad tromboembólica venosa

El SAHS es capaz de generar estados de hipercoagulabilidad que podrían incrementar la incidencia de tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda, así como una mayor recurrencia de estos. Incluso de forma inversa,

en aquellos pacientes con tromboembolismo pulmonar y disfunción del ventrículo derecho, podría existir un incremento de la prevalencia de SAHS como consecuencia de la estasis sanguínea en la zona de la musculatura faríngea en situación supina⁷⁰.

Hipertensión arterial pulmonar

Entre los mecanismos implicados estarían la vasoconstricción pulmonar hipóxica en respuesta a la hipoxia intermitente, las presiones intratorácicas muy negativas que aumentan el retorno venoso incrementando el flujo sanguíneo pulmonar, y una elevada presión de llenado del corazón izquierdo asociado a una disminución del gasto cardíaco. La prevalencia de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con SAHS es del 20-30 %⁷¹.

SAHS y mortalidad

La evidencia existente hasta el momento indica que la SAHS grave no tratada es un factor de riesgo independiente de mortalidad, tanto por cualquier causa como por causa cardiovascular, con un riesgo entre 1,5 y 6,2 veces mayor respecto a sujetos sin SAHS⁷².

>> OTRAS CONSECUENCIAS

Son múltiples las enfermedades metabólicas, degenerativas y neurológicas que se han asociado al SAHS en diferentes estudios. De entre ellas cabe destacar la epilepsia, con una prevalencia de SAHS moderado-grave del 15 %, en especial en las formas de difícil tratamiento.

Además, cada vez se descubren más mecanismos fisiopatológicos que vinculan la fragmentación del sueño, la hipoxia intermitente y sus consecuencias, tanto sobre el sistema inmune como sobre la neovascularización, con una mayor incidencia y mortalidad por cáncer⁷³.

>> BIBLIOGRAFÍA

1. Kolla BP, Foroughi M, Saeidifard F, Chakravorty S, Wang Z, Mansukhani MP. The impact of alcohol on breathing parameters during sleep: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;42:59-67. DOI: 10.1016/j.smrv.2018.05.007

2. Romero F, Shah D, Duong M, Stafstrom W, Hoek JB, Kallen CB, et al. Chronic alcohol ingestion in rats alters lung metabolism, promotes lipid accumulation, and impairs alveolar macrophage functions. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;51(6):840-9. DOI: 10.1165/rcmb.2014-0127OC
3. Yang S, Guo X, Liu W, Li Y, Liu Y. Alcohol as an independent risk factor for obstructive sleep apnea. *Ir J Med Sci*. 2022;191(3):1325-30. DOI: 10.1007/s11845-021-02671-7
4. Kirk EP, Klein S. Pathogenesis and pathophysiology of the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hypertens*. 2009;11(12):761-5. DOI: 10.1111/j.1559-4572.2009.00054.x
5. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683-9. DOI: 10.2337/diacare.24.4.683
6. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodríguez F, Barbe F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):61-72. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70051-6.
7. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia –revisited– the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev*. 2015;20:27-45. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.07.003
8. Zhang X, Liu Y, Li S, Lichtenstein AH, Chen S, Na M, et al. Alcohol consumption and risk of cardiovascular disease, cancer and mortality: a prospective cohort study. *Nutr J*. 2021;20(1):13. DOI: 10.1186/s12937-021-00671-y
9. Chevli PA, Hari KJ, Kanaya AM, Talegawkar SA, Needham BL, Herrington D. Association of alcohol consumption and ideal cardiovascular health among South Asians: the mediators of atherosclerosis in South Asians living in America (MASALA) Study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020;44(9):1825-33. DOI: 10.1111/acer.14422
10. Barbería-Latasa M, Gea A, Martínez-González MA. Alcohol, drinking pattern, and chronic disease. *Nutrients*. 2022;14(9):1954. DOI: 10.3390/nu14091954
11. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274603>
12. WHO Regional Office for Europe. Status Report on Alcohol Consumption, Harm and Policy Responses in 30 European Countries 2019. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019. Disponible en: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2019-3544-43303-60695>
13. Council of the European Union. 2586th Council Meeting—Employment, Social Policy, Health and Consumer Affairs. Brussels: Council of the European Union; 2004. Disponible en: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/pres_04_163
14. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
15. Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics. London: British Heart Foundation; 2005. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.sanidad.gob.es/ca/areas/calidadAsistencial/estrategias/saludCardiovascular/docs/opsc_est3.pdf.pdf
16. Cannon CP. Cardiovascular disease and modifiable cardiometabolic risk factors. *Clin Cornerstone*. 2007;8(3):11-28. DOI: 10.1016/S1098-3597(07)80025-1
17. Åberg F, Byrne CD, Pirola CJ, Männistö V, Sookoian S. Alcohol consumption and metabolic syndrome: Clinical and epidemiological impact on liver disease. *J Hepatol*. 2023;78(1):191-206. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.030
18. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol's Effects on Health. 2023. Disponible en: <https://www.niaaa.nih.gov/alcohols-effects-health>
19. Estruch R. Efectos del alcohol en la fisiología humana. *Adicciones*. 2002;14(Supl 1):43-61. DOI: 10.20882/adicciones.14.5.
20. Krittanawong C, Isath A, Rosenson RS, Khawaja M, Wang Z, Fogg SE, et al. Alcohol Consumption and Cardiovascular Health. *Am J Med*. 2022;135(10):1213-30. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.04.021
21. Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Llorach R, Rotches-Ribalta M, Guillén M, Casas R, et al. Differential 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(2):326-34. DOI: 10.3945/ajcn.111.022889
22. Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Ros E, Valderas-Martínez P, Casas R, Arranz S, et al. Effects of red wine polyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2013;32(2):200-6. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.022
23. Markoski MM, Garavaglia J, Oliveira A, Olivaes J, Marcadenti A. Molecular properties of red wine compounds and cardiometabolic benefits. *Nutr Metab Insights*. 2016;9:51-7. DOI: 10.4137/NMI.S32909
24. Rasoul D, Ajay A, Abdullah A, Mathew J, Lee Wei En B, Mashida K, Sankaranarayanan R. Alcohol and Heart Failure. *Eur Cardiol Rev*. 2023;18:e65. DOI: 10.15420/ecr.2023.12
25. Estruch R, Sacanella E, Mota F, Chiva-Blanch G, Antúnez E, Casals E, et al. Moderate consumption of red wine, but not gin, decreases erythrocyte superoxide dismutase activity: a randomised cross-over trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(1):46-53. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.07.006
26. Le Roy CI, Wells PM, Si J, Raes J, Bell JT, Spector TD. Red wine consumption associated with increased gut microbiota α -diversity in 3 independent cohorts. *Gastroenterology*. 2020;158(1):270-2. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.08.024

27. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomization analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2014;349: g4164. DOI: 10.1136/bmj.g4164
28. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: A prospective study of 500.000 men and women in China. *Lancet*. 2019;393:1831-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31772-0
29. Ma H, Li X, Zhou T, Sun D, Shai I, Heianza Y, et al. Alcohol consumption levels as compared with drinking habits in predicting all-cause mortality and cause-specific mortality in current drinkers. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(7):1758-69. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.02.011
30. Jani BD, McQueenie R, Nicholl BI, Field R, Hanlon P, Gallacher KI, et al. Association between patterns of alcohol consumption (beverage type, frequency and consumption with food) and risk of adverse health outcomes: a prospective cohort study. *BMC Med*. 2021;19(1):8. DOI: 10.1186/s12916-020-01878-2
31. Gepner Y, Golan R, Harman-Boehm I, Henkin Y, Schwarzfuchs D, Shelef I, et al. Effects of initiating moderate alcohol intake on cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes: A 2-year randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(8):569-79. DOI: 10.7326/M14-1650
32. Marfella R, Cacciapuoti F, Siniscalchi M, Sasso FC, Marchese F, Cinone F, et al. Effect of moderate red wine intake on cardiac prognosis after recent acute myocardial infarction of subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2006;23:974-81. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01886.x
33. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018;391(10129):1513-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30134-X
34. Advice of Moderate Drinking Pattern Versus Advice on Abstinence on Major Disease and Mortality (UNATI). Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06338215>
35. Collaborators GBDA. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10152):1015-35. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2
36. Stătescu C, Clement A, Șerban IL, Sascău R. Consensus and controversy in the debate over the biphasic impact of alcohol consumption on the cardiovascular system. *Nutrients*. 2021;13(1076):1-14. DOI: 10.3390/nu13041076
37. Van-de-Luitgaarden IAT, Schrieks IC, De-Bacquer D, Van-Oort S, Mirrakhimov EM, Pogossova N, et al. Alcohol consumption patterns across Europe and adherence to the European guidelines in coronary patients: Findings from the ESC-EORPEUROASPIRE V survey. *Atherosclerosis*. 2020;313:35-42. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.009
38. Ikehara S, Iso H. Alcohol consumption and risks of hypertension and cardiovascular disease in Japanese men and women. *Hypertens Res*. 2020;43:477-81. DOI: 10.1038/s41440-020-0417-1
39. Ricci C, Wood A, Muller D, Gunter MJ, Agudo A, Boeing H, et al. Alcohol intake in relation to non-fatal and fatal coronary heart disease and stroke: EPIC-CVD case-cohort study. *BMJ*. 2018;361:1-9. DOI: 10.1136/bmj.k934
40. Noflatscher M, Schreinlechner M, Sommer P, Deutinger P, Theurl M, Kirchmair R, et al. Association of food and alcohol consumption with peripheral atherosclerotic plaque volume as measured by 3D-ultrasound. *Nutrients*. 2020;12(3711):1-13. DOI: 10.3390/nu12123711
41. Yang S, Wang S, Yang B, Zheng J, Cai Y, Yang Z. Alcohol consumption is a risk factor for lower extremity arterial disease in Chinese patients with T2DM. *J Diabetes Res*. 2017;2017:1-6. DOI: 10.1155/2017/8756978
42. Arafa A, Kashima R, Kokubo Y, Teramoto M, Sakai Y, Nosaka S, et al. Alcohol consumption and the risk of heart failure: the Suita Study and meta-analysis of prospective cohort studies. *Environ Health Prev Med*. 2023;28(26):1-10. DOI: 10.1265/ehpm.22-00231
43. Rodrigues P, Santos-Ribeiro S, Teodoro T, Gomes FV, Leal I, Reis JP, et al. Association between alcohol intake and cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(13):1452-62. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.050
44. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342(d671):1-13. DOI: 10.1136/bmj.d671
45. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchía J, et al. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2293-302. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.462
46. Guzzo-Merello G, Segovia J, Domínguez F, Cobo-Marcos M, Gómez-Bueno M, Avellana P, et al. Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2015;3:78-86. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.07.014
47. Cediel-Calderon G, López H, Domingo M, Codina P, Santiago E, Borrellas A, et al. Alcohol abstinence vs persistent alcohol consumption in alcoholic cardiomyopathy: impact on long-term prognosis. *Eur Heart J*. 2022;43(2):946. Disponible en: https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/Supplement_2/ehac544.946/6744226?login=false
48. Ettinger PO, Wu CF, De-La-Cruz C, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the “holiday heart”: alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J*. 1978;95(5):555-62. DOI: 10.1016/0002-8703(78)90296-x
49. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:367-73. DOI: 10.1002/ehf.228

50. Djoussé L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham study. *Am J Cardiol.* 2004;93(6):710-3. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.12.004
51. Tu SJ, Gallagher C, Elliott AD, Linz D, Pitman BM, Hendriks JML, et al. Alcohol consumption and risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death: an observational study of 408,712 individuals. *Heart Rhythm.* 2022;19:177-84. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.09.040
52. Grupo Español de Sueño (GES). Consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(4):1-10. Disponible en: [chrome-extension://efaidnbmnnpbpcjpcglclefindmkaj/https://www.sen.es/pdf/2005/consenso_sahs_completo.pdf](https://www.sen.es/pdf/2005/consenso_sahs_completo.pdf)
53. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(2):218-25. DOI: 10.1164/rccm.201312-2209OC
54. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodríguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):841-58. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.069
55. Pengo MF, Soranna D, Giontella A, Perger E, Mattaliano P, Schwarz EI, et al. Obstructive sleep apnoea treatment and blood pressure: which phenotypes predict a response? A systematic review and meta-analysis. 2020;55(5):1901945. DOI: 10.1183/13993003.01945-2019
56. Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Enos D, Torres G, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2021;58:101446. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101446
57. Navarro-Soriano C, Torres G, Barbe F, Sánchez-de-la-Torre M, Manas P, Lloberes P, et al. The HIPARCO-2 study: long-term effect of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension: a multicenter prospective study. *J Hypertens.* 2021;39(2):302-9. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002664
58. Masa JF, Pepin JL, Borel JC, Mokhlesi B, Murphy PB, Sánchez-Quiroga MA. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151):1-14. DOI: 10.1183/16000617.0097-2018
59. Mesarwi O, Polak J, Jun J, Polotsky VY. Sleep disorders and the development of insulin resistance and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(3):617-34. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.05.001
60. Aron-Wisnewsky J, Clement K, Pepin JL. Nonalcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea. *Metabolism.* 2016;65(8):1124-35. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.05.004
61. Hirotsu C, Tufik S, Guindalini C, Mazzotti DR, Bittencourt LR, Andersen ML. Association between uric acid levels and obstructive sleep apnea syndrome in a large epidemiological sample. *PLoS One.* 2013;8(6):e66891. DOI: 10.1371/journal.pone.0066891
62. Le-Grande MR, Beauchamp A, Driscoll A, Jackson AC. Prevalence of obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome patients: systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):147. DOI: 10.1186/s12872-020-01430-3
63. Zhao Y, Yu BY, Liu Y, Liu Y. Meta-analysis of the effect of obstructive sleep apnea on cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2017;120(6):1026-30. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.06.035
64. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(5):720-8. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964783
65. Culebras A. Sleep apnea and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(1):503. DOI: 10.1007/s11910-014-0503-3
66. Bitter T, Fox H, Gaddam S, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-Disordered Breathing and Cardiac Arrhythmias. *Can J Cardiol.* 2015;31(7):928-34. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.04.022
67. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, O'Neal WT, Mawri S, Sabbagh S, et al. Meta-analysis of continuous positive airway pressure as a therapy of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 2015;116(11):1767-73. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.08.046
68. Carna Z, Osmancik P. The effect of obesity, hypertension, diabetes mellitus, alcohol, and sleep apnea on the risk of atrial fibrillation. *Physiol Res.* 2021;70(4):S511-25. DOI: 10.33549/physiolres.934744
69. Lyons OD, Bradley TD. Heart Failure and Sleep Apnea. *Can J Cardiol.* 2015;31(7):898-908. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.04.017
70. García-Ortega A, Manas E, López-Reyes R, Selma MJ, García-Sánchez A, Oscullo G, et al. Obstructive sleep apnoea and venous thromboembolism: pathophysiological links and clinical implications. *Eur Respir J.* 2019;53(2):1800893. DOI: 10.1183/13993003.00893-2018
71. Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, Hammel J, Mansour M, McCarthy K, et al. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 2009;104(9):1300-6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.06.048
72. Ge X, Han F, Huang Y, Zhang Y, Yang T, Bai C, et al. Is obstructive sleep apnea associated with cardiovascular and all-cause mortality? *PLoS One.* 2013;8(7):e69432. DOI: 10.1371/journal.pone.0069432
73. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farre R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(2):190-4. DOI: 10.1164/rccm.201201-0130OC

[r e v i s i ó n]

Aminoácidos de cadena ramificada como biomarcadores y tratamiento en la sarcopenia del paciente con diabetes *mellitus*

Branched-chain amino acids as biomarkers and treatment in sarcopenia of patients with diabetes mellitus

Celia Chicharro^{1,2}, Daniel A. de Luis-Román^{3,4} y Zoraida Verde^{1,2,5,6}

¹Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología, Universidad de Valladolid, Soria. España. ²Grupo de Investigación Centro de Estudios Gregorio Marañón, Fundación Ortega-Marañón, Madrid, España. ³Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario, Valladolid. España. ⁴Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid. España. ⁵GIR-Farmacogenética, Genética del Cáncer, Polimorfismos Genéticos y Farmacoepidemiología, Universidad de Valladolid, Valladolid. España. ⁶Unidad de Investigación Consolidada de Castilla y León 387

Cómo citar este trabajo

Chicharro C, De Luis-Román DA, Verde Z. Aminoácidos de cadena ramificada como biomarcadores y tratamiento en la sarcopenia del paciente con diabetes *mellitus*. Nutr Clin Med 2024;18(2):89-100

Palabras clave

Aminoácidos esenciales de cadena ramificada, sarcopenia, diabetes *mellitus* y biomarcadores.

>>RESUMEN

La sarcopenia, una afección de la pérdida muscular relacionada con la edad, es cada vez más relevante en personas con diabetes *mellitus* (DM), denominada "sarcopenia diabética". Existe una relación bidireccional entre la DM y la sarcopenia, donde la resistencia a la insulina y la inflamación crónica contribuyen a la pérdida muscular. Se ha investigado el papel de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) como biomarcadores y tratamiento potencial para esta comorbilidad. Los BCAA, especialmente la leucina, son aminoácidos esenciales para la síntesis de proteínas musculares cuyos niveles plasmáticos se encuentran elevados en personas con diabetes y reducidos en personas mayores con sarcopenia. Se propone que los BCAA podrían ser indicadores de la sarcopenia diabética y su suplementación podrían mejorar la función muscular. Sin embargo, la evidencia sobre la efectividad de la suplementación con BCAA es variada y no concluyente. Aunque algunos estudios sugieren mejoras en la masa y fuerza muscular, otros no encuentran beneficios significativos. Son necesarios más estudios para comprender mejor el papel de los BCAA en la sarcopenia diabética y su potencial terapéutico, así como su interacción con otros nutrientes y la dosis óptima para obtener beneficios clínicos.

Se propone que los BCAA podrían ser indicadores de la sarcopenia diabética y su suplementación podrían mejorar la función muscular. Sin embargo, la evidencia sobre la efectividad de la suplementación con BCAA es variada y no concluyente. Aunque algunos estudios sugieren mejoras en la masa y fuerza muscular, otros no encuentran beneficios significativos. Son necesarios más estudios para comprender mejor el papel de los BCAA en la sarcopenia diabética y su potencial terapéutico, así como su interacción con otros nutrientes y la dosis óptima para obtener beneficios clínicos.

Nutr Clin Med 2024; 18 (2): 89-100

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.2.5134

Correspondencia

Zoraida Verde Rello
Email: zoraida.verde@uva.es

Obra bajo Licencia Creative Commons Reconocimiento-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.
Más información:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Key words

Branched chain amino-acids, sarcopenia, diabetes mellitus and biomarkers.

<<ABSTRACT

Sarcopenia, a condition of age-related muscle loss, is increasingly relevant in patients with diabetes mellitus (DM), termed “diabetic sarcopenia.” There is a bidirectional relationship between DM and sarcopenia, where insulin resistance and chronic inflammation contribute to muscle loss. The role of branched-chain amino acids (BCAA) as biomarkers and potential treatment for this comorbidity has been investigated. BCAAs, especially leucine, are essential

for muscle protein synthesis and are elevated in diabetic patients and reduced in older individuals with sarcopenia. BCAAs are proposed as indicators of diabetic sarcopenia, and their supplementation could improve muscle function. However, the evidence on the effectiveness of BCAA supplementation is varied and inconclusive. While some studies suggest improvements in muscle mass and strength, others find no significant benefits. Further research is needed to better understand the role of BCAAs in diabetic sarcopenia and their therapeutic potential, as well as their interaction with other nutrients and the optimal dosage for clinical benefits.

Nutr Clin Med 2024; 18 (2): 89-100

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.2.5134

>>INTRODUCCIÓN

Actualmente, la sarcopenia está recibiendo una atención creciente en el paciente con diabetes, debido al importante impacto que puede tener en su calidad de vida.

La estrecha relación entre diabetes *mellitus* (DM) y sarcopenia ha dado lugar a la “sarcopenia diabética”, una comorbilidad que se define como la disminución de la fuerza y de la masa muscular que contrasta con la histología y fisiología normales del tejido muscular en personas con DM^{1,2}. Por tanto, se puede decir que existe una relación bidireccional entre la DM y la sarcopenia, siendo la sarcopenia tanto causa como consecuencia de la DM³.

En particular, la DM tipo 2 se caracteriza por un incremento en la resistencia a la insulina o una reducción en la secreción de esta hormona en la diabetes tipo 1, promoviendo el desarrollo de sarcopenia. Adicionalmente, la resistencia a la insulina durante el proceso de envejecimiento está relacionada con la sarcopenia⁴, la cual supone variaciones significativas en la composición corporal, caracterizadas por un incremento en la grasa visceral y una disminución en la masa muscular esquelética, independientemente de los cambios en el peso corporal. Esta pérdida de masa muscular esquelética se manifiesta cuando la tasa de degradación de proteínas excede a la de síntesis, con un desbalance entre los procesos

anabólicos y catabólicos de las proteínas². Asimismo, la baja masa muscular esquelética se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar DM en comparación con individuos con una masa muscular más alta³.

Los mecanismos que se han propuesto para explicar la asociación entre DM y sarcopenia son variados, pero se fundamentan en el estado prolongado de hiperglucemia asociado con la diabetes que resulta en una reducción en la producción de insulina y un aumento en la resistencia a esta, lo cual constituye la base subyacente de la sarcopenia (figura 1). Concretamente, la insulina desempeña un papel clave en la función muscular al facilitar la captación de glucosa y estimular su metabolismo intracelular. Una disminución en la masa muscular conlleva la alteración en el almacenamiento de glucosa, provocando una reducción en la sensibilidad a la insulina. De hecho, se ha observado una marcada disminución en la incorporación de glucosa en el músculo esquelético de individuos con DM⁵. De igual manera, la resistencia a la insulina conlleva una menor síntesis de proteínas, lo que deriva en una disminución de la cantidad de proteínas disponibles para el anabolismo y en un incremento del catabolismo proteico.

Por otro lado, la situación de inflamación crónica presente en la DM también contribuye a la resistencia a insulina y el catabolismo proteico, así como la hiperglucemia fomenta la acumulación

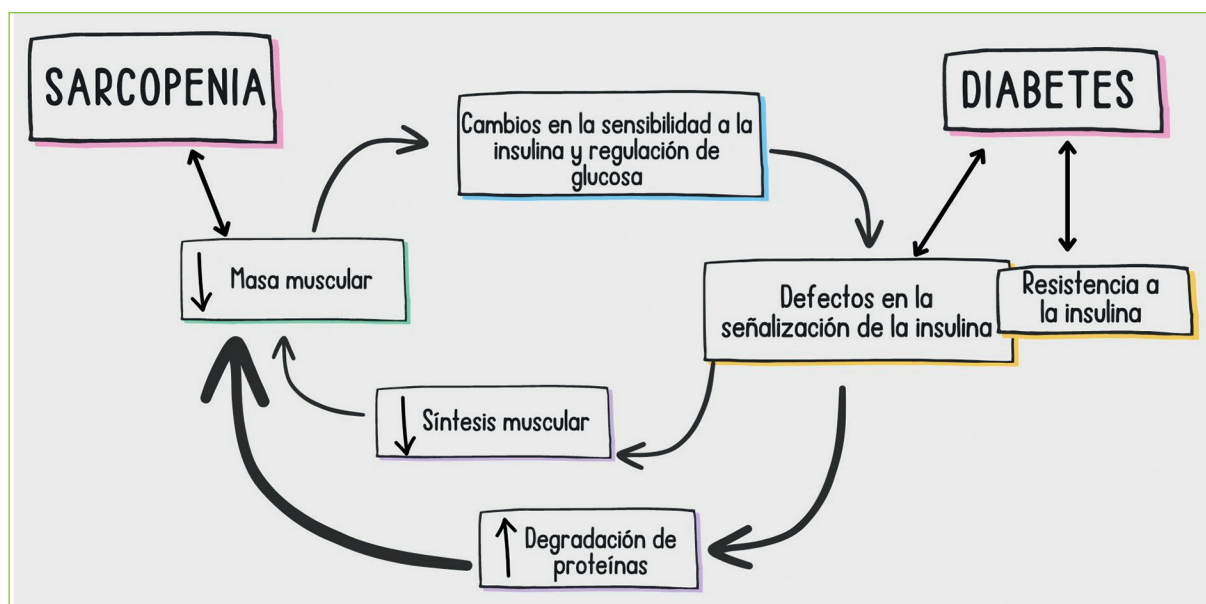


Figura 1. Relación entre sarcopenia y diabetes. Adaptado de Argyropoulou et al.⁴⁷.

de productos finales de glicación avanzada, que favorecen la disminución de la fuerza muscular promoviendo la inflamación y el estrés oxidativo^{1,2,6,7}. Con el objetivo de diagnosticar y tratar la sarcopenia diabética, se ha prestado atención a algunos biomarcadores metabólicos, entre los que destacan los aminoácidos esenciales de cadena ramificada (*branched chain amino-acids*, de sus siglas en inglés BCAA). Se ha descrito que las personas con diabetes cuentan con niveles plasmáticos de BCAA elevados en comparación con individuos sanos⁸, mientras que las personas mayores con sarcopenia presentan niveles reducidos en sangre de estos aminoácidos^{9,10}. Los estudios que analizan los niveles en sarcopenia diabética son minoritarios^{11,12}, debido a que la mayoría han abordado la relación de los BCAA con la DM, o bien, la relación de los BCAA con la sarcopenia. Sin embargo, es crucial considerar la aparente contradicción entre la elevada concentración plasmática de BCAA en personas con diabetes, y los niveles reducidos de estos aminoácidos en personas mayores con sarcopenia.

Este artículo tiene como objetivo revisar la evidencia científica sobre los BCAA como posibles biomarcadores diagnósticos de la sarcopenia en la DM, así como explorar su potencial uso en el tratamiento.

>> GENERALIDADES DE LOS AMINOÁCIDOS ESENCIALES DE CADENA RAMIFICADA

La valina, leucina e isoleucina conforman los denominados BCAA y se obtienen a partir de alimentos ricos en proteínas, como carne, huevos, lácteos o legumbres, entre otros. Constituyen el 20-25 % de la mayoría de las proteínas dietéticas y alrededor del 35 % de los aminoácidos esenciales de los mamíferos^{13,14}. Su proporción varía entre 2:1:1 o 1,6:2,2:1 (leucina:isoleucina:valina)¹⁵. Entre sus funciones, se citan la de incrementar el contenido mitocondrial en tejidos como el músculo esquelético y el tejido adiposo, mejorando la capacidad oxidativa¹⁶. Asimismo, se emplean como donantes de grupos amino para sintetizar glutamato en el cerebro¹⁵ y pueden oxidarse a través de la señalización de la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina para generar energía (en forma de trifosfato de adenosina). El carbono procedente de la leucina entra en el ciclo del ácido tricarbóxico o ciclo de Krebs en forma de acetilcoenzima A (acetil-CoA) para eliminarse como dióxido de carbono, mientras que la isoleucina y la valina proporcionan principalmente carbono para la conversión anaplerótica de propionil-CoA en succinil-CoA¹⁷⁻¹⁹ (figura 2). Por último, los BCAA también se relacionan con la síntesis de proteínas (en condiciones anabólicas) a través

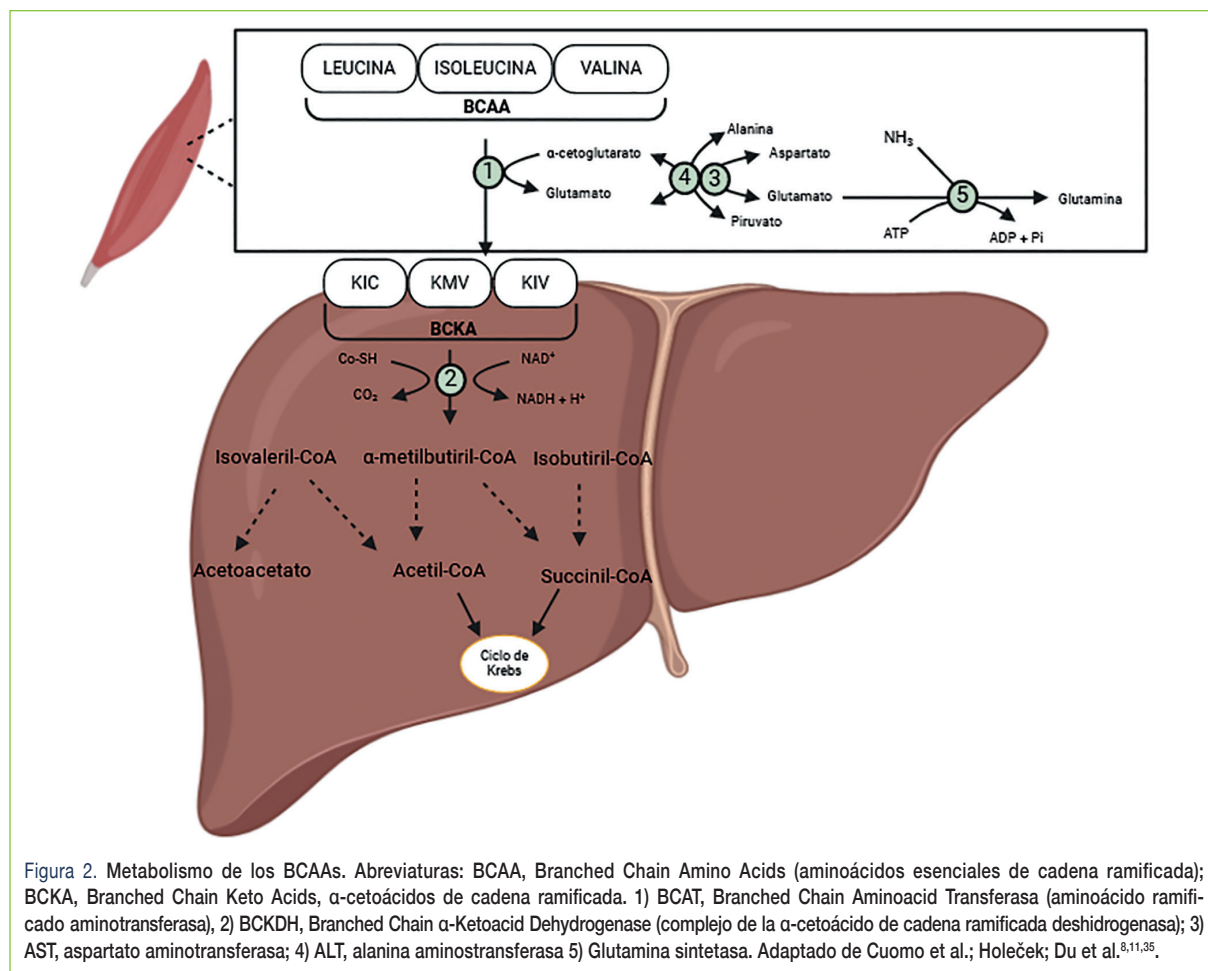


Figura 2. Metabolismo de los BCAAs. Abreviaturas: BCAA, Branched Chain Amino Acids (aminoácidos esenciales de cadena ramificada); BCKA, Branched Chain Keto Acids, α-cetoácidos de cadena ramificada. 1) BCAT, Branched Chain Aminoacid Transferasa (aminoácido ramificado aminotransferasa); 2) BCKDH, Branched Chain α-Ketoacid Dehydrogenase (complejo de la α-cetoácido de cadena ramificada deshidrogenasa); 3) AST, aspartato aminotransferasa; 4) ALT, alanina amino transferasa 5) Glutamina sintetasa. Adaptado de Cuomo et al.; Holecěk; Du et al.^{8,11,35}.

de la activación del complejo de la rapamicina mTOR (*mammalian target of rapamycin*)¹⁶, siendo la leucina el aminoácido más importante en la activación de esta vía de señalización²⁰. mTOR es un mediador central de señalización de la interacción entre aminoácidos e insulina del que existen dos complejos, mTORC1 y mTORC2²¹. Para el presente artículo merece especial interés el mTORC1, que controla el aumento de tamaño de las células en reacción a distintas señales tanto intracelulares como extracelulares, como factores de crecimiento, la energía disponible en la célula, la cantidad de oxígeno presente y la disponibilidad de aminoácidos^{8,22}.

Los BCAA, especialmente la leucina, desempeñan una función esencial en la homeostasis de proteínas, ya que activan la señalización de mTORC1 y estimulan la síntesis posprandial de proteínas, además de aumentar la liberación de insulina²³, debido a la capacidad de activar la secreción de insulina. Particularmente, la leucina

puede activar la enzima glutamato deshidrogenasa en las células β pancreáticas, proporcionando sustratos para el ácido tricarboxílico, como el α-cetoglutarato (anaplerosis), y alimentando la producción de trifosfato de adenosina. Una cantidad fisiológica de leucina e isoleucina (entre 1 y 2 g/kg) provoca la liberación de insulina, un efecto que decrece con el paso de los años²³.

>> METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA

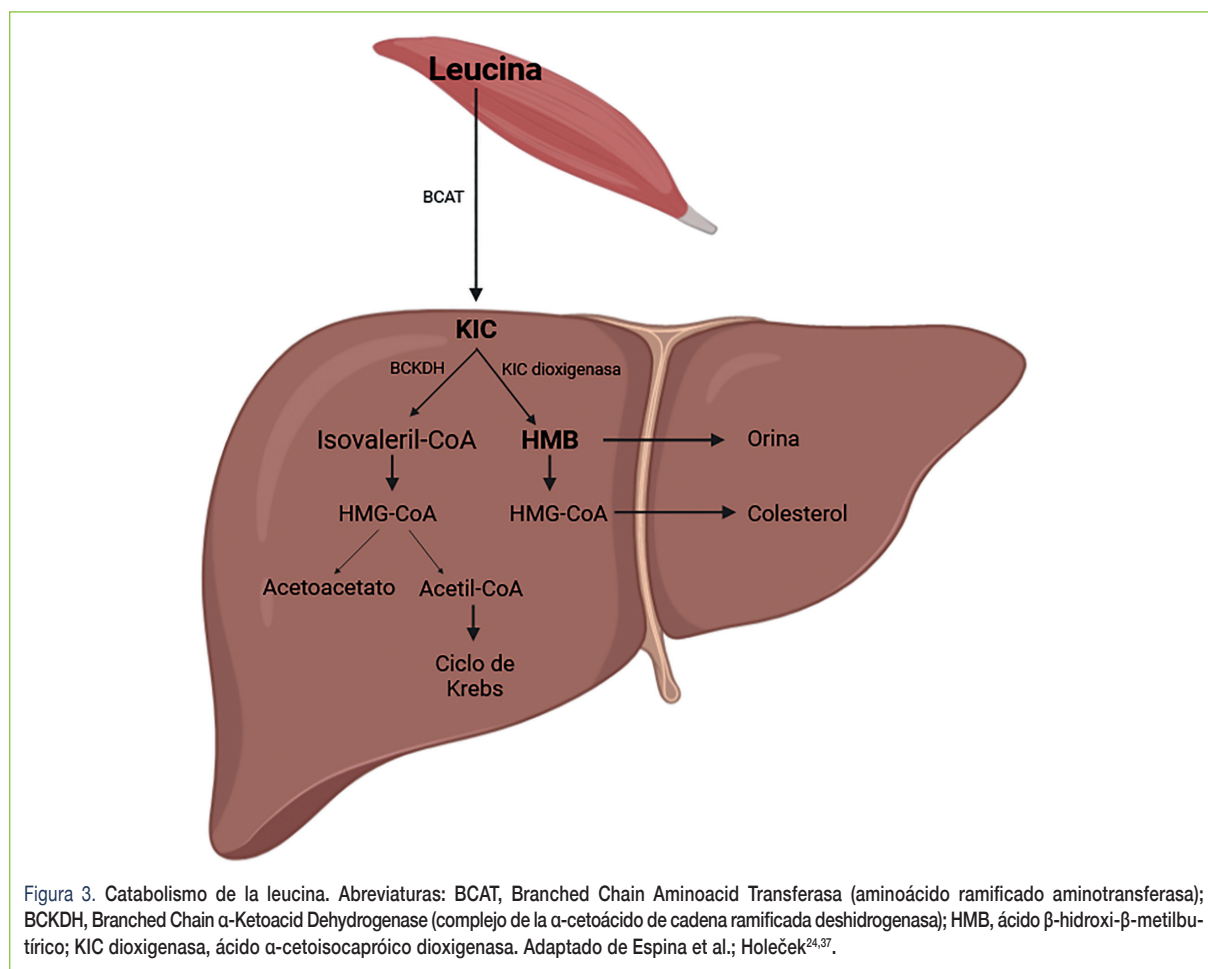
La degradación de los BCAA comienza en el músculo esquelético y no en el hígado, a diferencia del resto de los aminoácidos¹³. Esto es debido a la baja actividad de la enzima aminoácido ramificado aminotransferasa (*branched chain aminoacid transferasa*, de sus siglas en inglés, BCAT), encargada de catalizar el primer paso de degradación de los BCAA en α-cetoácidos de cadena ramificada (*branched chain ketoacids*, de sus siglas en inglés BCKA).

Concretamente, la leucina se transforma en α -cetoisocaproato, la valina en α -cetoisovalerato y la isoleucina en α -cetometilvalerato (figura 2)¹⁷. Además, aunque prácticamente todo el α -cetoisocaproato es descarboxilado posteriormente, se estima que un 5-10 % se metaboliza en un compuesto denominado hidroximetilbutirato (figura 3), con importantes funciones en la síntesis de proteínas mediante la activación de mTOR, de manera más efectiva que la leucina^{24,25}. Seguidamente, actúa el α -cetoácido de cadena ramificada deshidrogenasa (*branched chain α -ketoacid dehydrogenase*, de sus siglas en inglés BCKDH), enzima responsable del paso limitante en la velocidad del catabolismo de los BCAA. La actividad de BCKDH es alta en el hígado y baja en el músculo, tejido adiposo y cerebro. En el hígado, esta enzima se encarga de transformar los BCKA en productos finales; acetoacetato y acetil-CoA (leucina), propionil-CoA y acetil-CoA (isoleucina) o propionil-CoA (valina)^{17,20,26}. En este punto, dichos metabolitos pueden: 1) entrar en el ciclo de

Krebs, o 2) almacenarse en forma de glucógeno o en forma de triglicéridos^{13,27}.

>> DIAGNÓSTICO DE LA SARCOPENIA DIABÉTICA. AMINOÁCIDOS ESENCIALES DE CADENA RAMIFICADA COMO BIOMARCADORES

A pesar de que la sarcopenia es una importante comorbilidad en el contexto de la DM⁶, aún carece de atención en las directrices nacionales e internacionales, lo que dificulta su diagnóstico y seguimiento. Para abordar esta carencia, se ha propuesto desarrollar un algoritmo que se basa en la detección de indicadores de debilidad muscular (sarcopenia probable) y reducción de la masa muscular (sarcopenia confirmada), utilizando técnicas como la dinamometría, la prueba de levantarse de la silla y la medición de la circunferencia de la pantorrilla ajustada por índice de masa corporal². No obstante, aunque estas pruebas son baratas y



sencillas de realizar, presentan inconvenientes, ya que evaluar a un paciente con diabetes únicamente basándose en su índice de masa corporal no es adecuado sin considerar también su composición corporal y su estado proinflamatorio²⁸. Esto implica que factores como la distribución de la grasa corporal y la presencia de inflamación sistémica pueden influir significativamente en el riesgo y la progresión de la DM.

A este respecto, resulta clave contar con biomarcadores específicos determinados por técnicas analíticas sólidas que se midan en el organismo y puedan influir o predecir la incidencia de un resultado o patología^{29,30}. De esta manera, los niveles plasmáticos de BCAA se han propuesto como marcadores diagnósticos en la DM, debido a que las elevadas concentraciones en sangre de dichos aminoácidos se relacionan con la aparición de la diabetes. De hecho, se ha sugerido que los niveles de BCAA predicen el riesgo de DM tipo 2 hasta 12 años antes de su manifestación^{18,31-34}.

>> POSIBLE PATOGÉNESIS DE LOS NIVELES ELEVADOS DE AMINOÁCIDOS ESENCIALES DE CADENA RAMIFICADA E LA DIABETES MELLITUS

En términos generales, se ha postulado que las concentraciones elevadas de BCAA (así como sus metabolitos, los BCKA)³⁵ activan permanentemente el complejo mTORC1 y S6K1, aumentando la fosforilación de sustratos de los receptores de insulina 1 y 2, e inhibiendo la fosfatidilinositol 3-cinasa³⁶, lo que contribuye, en definitiva, a la aparición de DM y al estado de resistencia a la insulina que comúnmente va asociado^{17,31}.

No obstante, se han expuesto otras hipótesis para explicar la relación entre niveles elevados de BCAA y DM, como la disminución de la glucólisis y el aumento en la oxidación de ácidos grasos, lo que lleva a una reducción en la transaminación de BCAA y posterior descarboxilación de BCKA, incrementando los niveles de BCAA en tejidos y circulación periférica^{11,36,37} (figura 4).

– En primer lugar, la disminución de la glucólisis puede reducir la transaminación de BCAA al disminuir el suministro de piruvato y oxalacetato, limitando el aporte de α -cetoglutarato necesario para la reacción enzimática de la BCAT, a

través del descenso en la actividad del ciclo de Krebs, así como la disminución de la regeneración de α -cetoglutarato a partir de glutamato en las reacciones de las transaminasas (alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa).

– En segundo lugar, el aumento en la oxidación de ácidos grasos puede disminuir el catabolismo de BCAA debido a que en la oxidación de ácidos grasos se genera un exceso de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH), que inhibe las enzimas productoras de NADH del ciclo de Krebs, disminuyendo el aporte de α -cetoglutarato para la enzima BCAT. Ese exceso de NADH también puede inhibir la BCKDH, así como la producción aumentada de derivados de acil-CoA (por la mayor oxidación de ácidos grasos). Además, debido al aumento de oxidación de ácidos grasos, se forman acilcarnitinas y acil-CoA, disminuyendo el flujo de BCKA a través de la BCKDH.

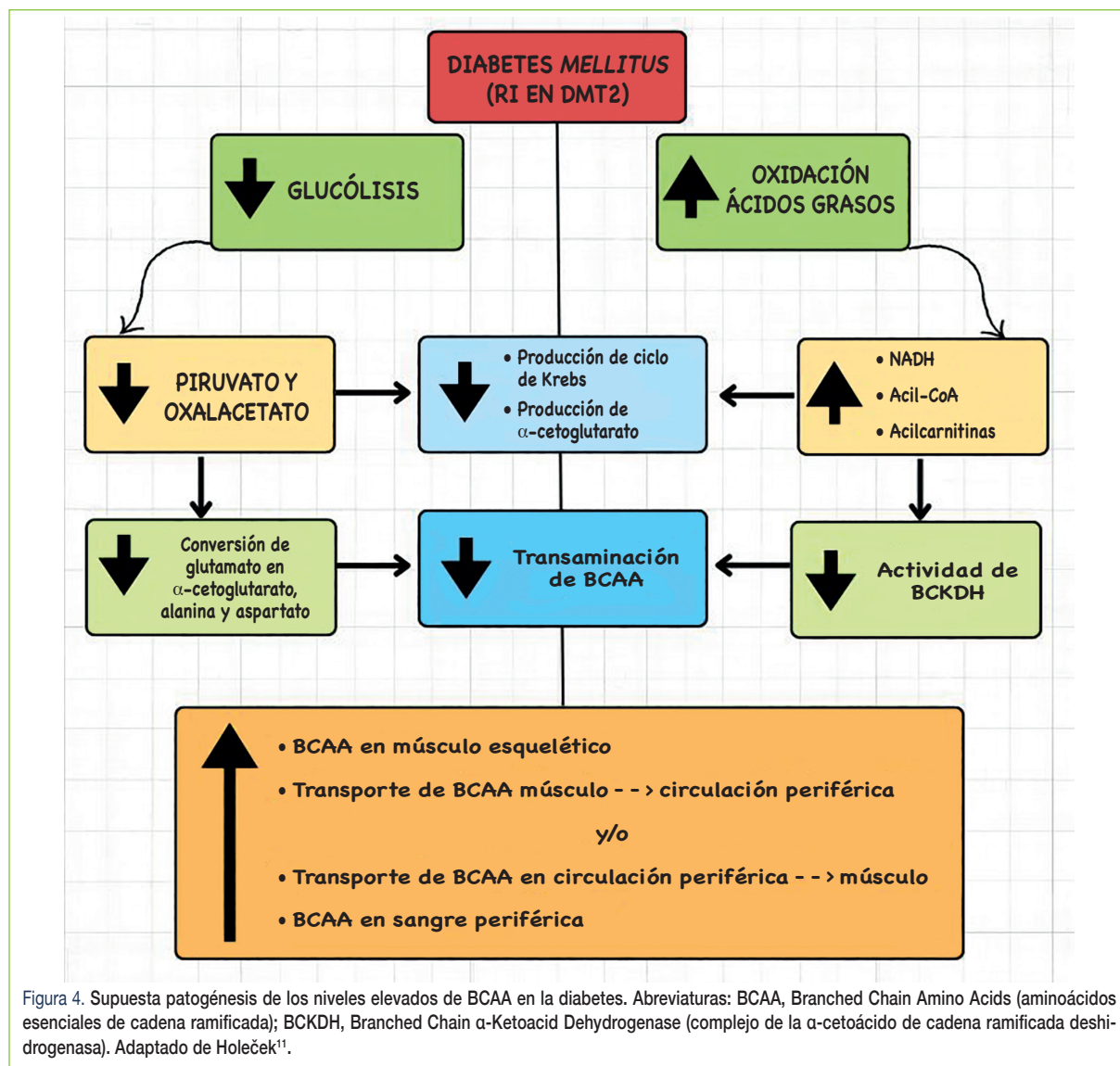
– En tercer lugar, el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina como consecuencia de la DM, conllevan una función mitocondrial deteriorada, con una disminución de la actividad de las enzimas involucradas en el catabolismo de BCAA y un flujo disminuido del ciclo de Krebs.

Otros posibles mecanismos que se han barajado para tratar de explicar las concentraciones elevadas de BCAA en sangre periférica se relacionan con la función del músculo esquelético, aunque presentan menor grado de evidencia^{11,18,19,35,36,38}:

– Dado que la actividad de la BCAT en el hígado es mínima, el aumento del catabolismo de proteínas hepáticas como consecuencia de la DM deriva en un aumento de la liberación de BCAA a la circulación periférica. Sin embargo, se cree que estas alteraciones hepáticas del catabolismo de BCAA no explicarían las concentraciones plasmáticas aumentadas de BCAA en la DM, ya que, si las funciones del músculo no están alteradas, este debería ser capaz de eliminar eficientemente el exceso de aminoácidos.

Este punto es de especial interés en el caso de que existiera una pérdida de masa muscular y función muscular (sarcopenia).

El músculo esquelético no solo es el principal sitio de catabolismo de BCAA, sino también el tejido predominante para la eliminación de



glucosa mediada por insulina. Por ello, es el tejido más temprano detectable bajo anomalía de resistencia a la insulina, y el incremento en las concentraciones de BCAA en el músculo conlleva un aumento de las concentraciones de estos en plasma.

Finalmente, se han sugerido alteraciones en el catabolismo de BCAA en el tejido adiposo, pero como la actividad de la BCAT es mucho menor que en los músculos (al igual que la BCKDH), la disminución de la oxidación de BCAA en el tejido adiposo presenta un papel menos importante en los niveles aumentados de BCAA en la DM.

Aunque los BCAA se proponen como metabolitos prometedores en la detección de la DM, tam-

bién se ha observado que en distintos tejidos el incremento de BCKA parece asociar mejor con la DM y resistencia a la insulina, proponiendo estos metabolitos como biomarcadores más efectivos^{23,35}, también debido a su aumento en la circulación periférica^{35,36}. Un ejemplo es el 3-hidroxi-isobutirato, un intermediario que se produce en la descomposición de la valina y promueve la captación de ácidos grasos en el músculo esquelético, dando lugar a una acumulación de acilcarnitinas^{31,38}. Como los músculos no son un tejido gluconeogénico, y la valina y la isoleucina deben convertirse en glucosa, no pueden metabolizarse completamente en este órgano. No obstante, el 3-hidroxi-isobutirato, al no contar con enlace covalente a la coenzima A (CoA) (a diferencia de los otros metabolitos catabólicos de los BCAA, que se encuentran unidos

covalentemente a la CoA), puede actuar como sustrato gluconeogénico promoviendo el flujo de ácidos grasos al músculo esquelético y acumulándose las especies lipídicas intermedias que promueven la resistencia a la insulina^{13,14,17,18}.

Con todo lo comentado anteriormente, parece lógico pensar que, si los BCAA son responsables de la resistencia a la insulina, una disminución de sus concentraciones plasmáticas podría relacionarse con una mejora en la sensibilidad a la insulina²³, pero aún no está claro si una reducción dietética de los BCAA (al ser estos aminoácidos esenciales y depender de la fuente dietética) podría revertir la resistencia a la insulina³⁹, ya que existe una compleja relación entre los niveles endógenos y niveles plasmáticos de BCAA, así como la función que desempeñan en estado posprandial y en ayuno es distinta. Mientras que en el primer caso los BCAA sirven como sustratos para la síntesis de proteínas, en el segundo caso son catabolizados para la obtención de energía¹³. No obstante, en algún estudio se ha visto que la limitación de la ingesta de BCAA en personas con DM tipo 2 se traduce en una reducción de BCAA en sangre periférica que se asocia con un incremento en los niveles plasmáticos de FGF-21, un péptido hormonal inducido por el ayuno y el estrés metabólico que controla la utilización de sustratos energéticos⁴⁰.

>> TRATAMIENTO EN LA SARCOPENIA DIABÉTICA. SUPLEMENTACIÓN CON AMINOÁCIDOS ESENCIALES DE CADENA RAMIFICADA

Actualmente, no se cuenta con un enfoque específico para la prevención de la sarcopenia en personas con DM, pero se recomiendan intervenciones como cambios en la dieta, aumento de la actividad física y el uso de medicamentos¹. Particularmente, se ha visto que un mayor asesoramiento nutricional reduce el riesgo de sarcopenia⁴¹.

Este se basa en preservar la masa magra, priorizando el consumo de proteína de alta calidad (entre 1,2-1,5 g/kg/día), como las proteínas de origen animal, por contener mayor cantidad de aminoácidos esenciales, y concretamente, de BCAA. En este sentido, los BCAA se han planteado como un suplemento dietético eficaz para los cambios metabólicos relacionados⁴ con la pérdida de masa muscular esquelética. Sin embargo,

hasta el momento no contamos con niveles plasmáticos de referencia de BCAA para el mantenimiento de la masa muscular. Además, no está claro si el consumo insuficiente de proteínas en la dieta es responsable de las concentraciones reducidas de BCAA en la sangre^{10,42}.

En principio, se pensaba que la elevación de BCAA era consecuencia de un aumento en la ingesta proteica, pero estudios epidemiológicos han señalado que el incremento en los niveles plasmáticos de BCAA se debe a un consumo mayor de hidratos de carbono y no de proteínas⁴³, ya que una dieta con alto aporte de proteína animal o vegetal no aumenta la resistencia a la insulina^{39,43}, probablemente porque se catabolizaría, al contrario de lo que ocurre con los otros grupos de macronutrientes (almacén en forma de glucógeno en el músculo y en forma de triglicéridos en el tejido adiposo)¹⁷. Por ello, en personas con resistencia a la insulina, se recomienda disminuir la ingesta de hidratos de carbono²⁸.

Un factor principal que contribuye a la pérdida de la masa muscular y fuerza muscular relacionada con la edad es la capacidad disminuida para aumentar la síntesis de proteínas musculares esqueléticas en respuesta a la alimentación. Este fenómeno se conoce como “resistencia anabólica”. Incrementar la ingesta de proteínas puede contrarrestar esta resistencia anabólica, así como el aporte de leucina⁴². Los BCAA, y especialmente la leucina, activan la vía del mTOR, lo que promueve la biogénesis mitocondrial¹² aumentando así la resistencia oxidativa^{44,45}, lo que potencia la síntesis de proteínas musculares, reprimiendo la degradación proteica⁴⁶. Sin embargo, es necesario que exista una cantidad de aminoácidos suficiente disponible en el músculo esquelético para que la insulina estimule la formación de proteínas musculares⁴⁵. Asimismo, la ausencia de insulina conduciría a la degradación de las proteínas musculares. Como también sabemos que la hiperglucemia puede contribuir a la pérdida de masa muscular, resulta clave mantener un equilibrio adecuado de proteínas y aminoácidos, así como controlar los niveles de glucosa en sangre, para la preservación óptima del tejido muscular en personas con diabetes tipo 2⁴⁷.

De acuerdo con varios autores^{48,49}, aunque la leucina por sí sola puede contribuir a una respuesta anabólica mejorada y, en consecuencia, aumentar la masa muscular, todos los aminoácidos esenciales

y no esenciales son necesarios para estimular la síntesis de proteínas musculares⁵⁰.

Además, gracias a las características insulino-trópicas de la leucina, es posible incrementar la disponibilidad de aminoácidos para sintetizar proteínas musculares (promoviendo el aumento de la masa muscular), así como incrementar la respuesta de insulina por parte de las células musculares (debido a la secreción de péptido similar al glucagón tipo 1), mejorando la captación de glucosa⁴². De esta manera, se ha observado que la suplementación de leucina no solo podría revertir la sarcopenia en personas con diabetes, sino también mejorar su sensibilidad a la insulina²⁵.

Diversos autores han estudiado el empleo de suplementos de leucina^{51,52} y de BCAA^{53,54} en sarcopenia sin diabetes. Se recomienda la suplementación de leucina de 3 g asociada con 25-30 g de proteína en las tres comidas principales para la población anciana^{42,55}. En términos generales, la evidencia ha demostrado que la administración de leucina o proteínas enriquecidas con leucina (de 1,2 a 6 g de leucina al día) mejora la fuerza muscular y el contenido de masa magra, y disminuye la fragilidad⁵¹ en adultos ancianos⁵².

En la revisión sistemática realizada por Martínez-Arnau⁵², se analizaron 23 estudios sobre los efectos de la suplementación con leucina en la sarcopenia (sin diabetes), de los cuales 13 fueron ensayos aleatorios controlados con placebo en participantes de 61 a 87 años. En muchos de ellos, se administraba junto a los BCAA la vitamina D, y en otros estudios, el suplemento era proteína de suero (con grandes cantidades de leucina y otros aminoácidos). Seis de 16 estudios mostraron un aumento en la fuerza muscular, mientras que 10 de 16 estudios confirmaron un aumento en la masa muscular.

Por otro lado, un ensayo controlado aleatorizado realizado en España en adultos mayores ($n = 42$)⁵⁶, demostró que la administración de 6 g/día de leucina durante 13 semanas, en comparación con el placebo, mejoraba algunos parámetros relacionados con la sarcopenia (fuerza de los músculos respiratorios, velocidad de paso, etc.). Adicionalmente, otro estudio puso de manifiesto⁵⁷ que la suplementación de BCAA (3,6 g de polvo de BCAA enriquecido dos veces al día durante 5 semanas) proporcionaba mejoras en ciertos aspectos de la función muscular (velocidad de la mar-

cha, dinamometría, etc.) en individuos mayores con sarcopenia y pre-sarcopenia (sin diabetes). Sin embargo, estos efectos beneficiosos se desvanecieron tras transcurrir algunos meses. Estos trabajos parecen sugerir que la suplementación tanto con leucina como con BCAA podría ayudar al mantenimiento de la masa muscular.

En el caso opuesto, diversos autores han publicado resultados contrarios a los anteriores. Woo *et al.*⁴³ señalaron que la suplementación a base de BCAA no conlleva un aumento en los niveles circulantes de los mismos, de lo que se deriva que su consumo dietético no causaría una elevación en individuos con resistencia a la insulina. Asimismo, Gielen *et al.*⁵⁰ concluyeron que la suplementación de leucina mejoró la masa muscular en personas con sarcopenia sin diabetes, pero no en sujetos mayores sanos. Además, parece ser que la suplementación con proteína de suero (aporte de aminoácidos esenciales) no aumenta la masa ni la fuerza muscular.

Los estudios sobre la conexión entre BCAA y el síndrome asociado con el envejecimiento, como la sarcopenia, a menudo llegan a conclusiones contradictorias acerca de los beneficios de la suplementación con BCAA⁵⁸. Particularmente, la diversidad de los estudios hace que sea difícil llegar a conclusiones definitivas o alcanzar un acuerdo sobre la dosis exacta administrada⁵¹.

En definitiva, aunque la inclusión de BCAA como componente esencial de la ingesta proteica se relaciona con mejoras en la función muscular en adultos mayores, los efectos de los BCAA en la síntesis de proteínas y, en consecuencia, en el desarrollo muscular, están condicionados por un adecuado consumo dietético de proteínas y aminoácidos, y no por el uso exclusivo de BCAA de forma aislada⁵⁸.

En este marco de ideas, sería interesante contar en España con bases de datos de composición de alimentos en las que se detallan las cantidades de leucina, isoleucina o valina presentes en los alimentos, ya que únicamente se presentan las proteínas totales⁵⁹. Por esta razón, en Italia se ha elaborado una tabla que recopila todos los alimentos ricos en leucina, gracias a la combinación de las bases de datos de alimentos más relevantes, CREA y BDA^{60,61}.

Finalmente, cabe añadir que los suplementos de BCAA por sí solos no parecen ser efectivos para

tratar la sarcopenia, pero cuando se consumen dentro de una dieta rica en proteínas, como parte de un suplemento de aminoácidos fortificado o junto con un suplemento de proteínas, se observan mejoras en la función muscular en individuos mayores^{13,62}.

>>CONCLUSIONES

Los artículos publicados en los últimos años sugieren que las concentraciones elevadas de BCAA y sus metabolitos son predictivos del desarrollo de la DM, concretamente de la DM tipo 2. Asimismo, el estudio de biomarcadores metabólicos, entre los que destacan los aminoácidos y particularmente los BCAA, se presentan como herramientas útiles para un mejor diagnóstico, tratamiento y seguimiento de diversas enfermedades, y mejor gestión clínica del paciente. Por ello, resulta de interés contar con técnicas analíticas que permitan la evaluación cualitativa y cuantitativa de los biomarcadores, seguido de la interpretación y evaluación de los resultados obtenidos.

>>BIBLIOGRAFÍA

1. Hashimoto Y, Takahashi F, Okamura T, Hamaguchi M, Fukui M. Diet, exercise, and pharmacotherapy for sarcopenia in people with diabetes. *Metabolism*. 2023;155585. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155585
2. Román DDL, Gómez JC, García-Almeida JM, Vallo FG, Rolo GG, Gómez JLL, et al. Diabetic Sarcopenia. A proposed muscle screening protocol in people with diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024;25(4):651-61. DOI: 10.1007/s11154-023-09871-9
3. Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, Ebeling PR, Scott D. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1057-72. DOI: 10.2147/DMSO.S186600
4. Yao H, Li, K, Wei J, Lin Y, Liu Y. The contradictory role of branched-chain amino acids in lifespan and insulin resistance. *Front Nutr*. 2023;10:1189982. DOI: 10.3389/fnut.2023.1189982
5. Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, Yokohama K, Ohama H, Nishiguchi S, et al. Sarcopenia, frailty and type 2 diabetes mellitus. *Mol Med Rep*. 2021;24(6):1-8. DOI: 10.3892/mmr.2021.12494
6. Wen CY, Lien ASY, Jiang YD. Sarcopenia in elderly diabetes. *J Diabetes Investig*. 2022;13(6):944-6. DOI: 10.1111/jdi.13752
7. Purnamasari D, Tetraswi EN, Kartiko GJ, Astrella C, Husam K, Laksmi PW. Sarcopenia and Chronic Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Rev Diabet Stud*. 2022;18(3):157-65. DOI: 10.1900/RDS.2022.18.157
8. Cuomo P, Capparelli R, Iannelli A, Iannelli D. Role of branched-chain amino acid metabolism in type 2 diabetes, obesity, cardiovascular disease and non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4325.
9. Ter Borg S, Luiking YC, Van Helvoort A, Boirie Y, Schols JMGA, De Groot CPGM. Low levels of branched chain amino acids, eicosapentaenoic acid and micronutrients are associated with low muscle mass, strength and function in community-dwelling older adults. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(1):27-34. DOI: 10.1007/s12603-018-1108-3
10. Ottestad I, Ulven SM, Øyri LK, Sandvei KS, Gjevestad GO, Bye A, et al. Reduced plasma concentration of branched-chain amino acids in sarcopenic older subjects: A cross-sectional study. *Br J Nutr*. 2018;120(4):445-53. DOI: 10.1017/S0007114518001307
11. Holeček M. The role of skeletal muscle in the pathogenesis of altered concentrations of branched-chain amino acids (valine, leucine, and isoleucine) in liver cirrhosis, diabetes, and other diseases. *Physiol Res*. 2021;70(3):293. DOI: 10.33549/physiolres.934648
12. Manders RJ, Little JP, Forbes SC, Candow DG. Insulinotropic and muscle protein synthetic effects of branched-chain amino acids: potential therapy for type 2 diabetes and sarcopenia. *Nutrients*. 2012;4(11):1664-78. DOI: 10.3390/nu4111664

Aunque la relación entre los BCAA y la sarcopenia en personas con diabetes es un área activa de investigación, aún no se han establecido una causa y efecto definitivos, ya que también se ha planteado la hipótesis de que la DM en sí misma puede conducir a niveles elevados de BCAA. Por ello, se necesitan más estudios para comprender completamente la asociación y los mecanismos subyacentes.

En cuanto a la suplementación con BCAA en la sarcopenia del paciente con diabetes, no se puede inferir una relación causal directa entre la suplementación de BCAA y los beneficios, ya que los diferentes estudios emplean suplementos ricos en varios aminoácidos u otros nutrientes. Por tanto, se necesitan más estudios de intervención con mayor tamaño muestral a fin de poder establecer conclusiones definitivas sobre el posible efecto terapéutico derivado de la suplementación con BCAA.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses aplicable al presente texto.

13. Dimou A, Tsimihodimos V, Bairaktari E. The critical role of the branched chain amino acids (BCAAs) catabolism-regulating enzymes, branched-chain aminotransferase (BCAT) and branched-chain α -keto acid dehydrogenase (BCKD), in human pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):4022. DOI: 10.3390/ijms23074022
14. Shimomura Y, Kitaura Y. Physiological and pathological roles of branched-chain amino acids in the regulation of protein and energy metabolism and neurological functions. *Pharmacol Res.* 2018;133:215-7. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.05.014
15. Le Couteur DG, Solon-Biet SM, Cogger VC, Ribeiro R, de Cabo R, Raubenheimer D, et al. Branched chain amino acids, aging and age-related health. *Ageing Res Rev.* 2020;64:101198. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101198
16. Gannon NP, Schnuck JK, Vaughan RA. BCAA metabolism and insulin sensitivity—dysregulated by metabolic status? *Mol Nutr Food Res.* 2018;62(6):1700756. DOI: 10.1002/mnfr.201700756
17. Bifari F, Nisoli E. Branched-chain amino acids differently modulate catabolic and anabolic states in mammals: a pharmacological point of view. *Br J Pharmacol.* 2017;174(11):1366-77. DOI: 10.1111/bph.13624
18. Arany Z, Neinast M. Branched chain amino acids in metabolic disease. *Curr Diab Rep.* 2018;18:1-8. DOI: 10.1007/s11892-018-1048-7
19. Gojda J, Cahova M. Gut microbiota as the link between elevated BCAA serum levels and insulin resistance. *Biomolecules.* 2021;11(10):1414. DOI: 10.3390/biom11101414
20. Zhang S, Zeng X, Ren M, Mao X, Qiao S. Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review. *J Anim Sci Biotechnol.* 2017;8:1-12. DOI: 10.1186/s40104-016-0139-z
21. Bar-Peled L, Sabatini DM. Regulation of mTORC1 by amino acids. *Trends Cell Biol.* 2014;24(7):400-6. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.03.003
22. Yoon MS. The emerging role of branched-chain amino acids in insulin resistance and metabolism. *Nutrients.* 2016;8(7):405. DOI: 10.3390/nu8070405
23. De Bandt JP, Coumoul X, Barouki R. Branched-chain amino acids and insulin resistance, from protein supply to diet-induced obesity. *Nutrients.* 2022;15(1):68. DOI: 10.3390/nu15010068
24. Espina S, Sanz-Paris A, Bernal-Monterde V, Casas-Deza D, Arbonés-Mainar JM. Role of Branched-Chain Amino Acids and Their Derivative β -Hydroxy- β -Methylbutyrate in Liver Cirrhosis. *J Clin Med.* 2022;11(24):7337. DOI: 10.3390/jcm11247337
25. Maykish A, Sikalidis AK. Utilization of hydroxyl-methyl butyrate, leucine, glutamine and arginine supplementation in nutritional management of sarcopenia—implications and clinical considerations for type 2 diabetes mellitus risk modulation. *J Pers Med.* 2020;10(1):19. DOI: 10.3390/jpm10010019
26. Lv X, Zhou C, Yan Q, Tan Z, Kang J, Tang S. Elucidating the underlying mechanism of amino acids to regulate muscle protein synthesis: effect on human health. *Nutrition.* 2022;103:111797. DOI: 10.1016/j.nut.2022.111797
27. Lo EKK, Felicianna XJH, Zhan Q, Zeng Z, El-Nezami H. The emerging role of branched-chain amino acids in liver diseases. *Biomedicines.* 2022;10(6):1444. DOI: 10.3390/biomedicines10061444
28. De Luis Román D, Garrachón Vallo F, Carretero Gómez J, López Gómez JJ, Tarazona Santabalbina FJ, Guzmán Rolo G, et al. La masa muscular disminuida en la diabetes de tipo 2. Una comorbilidad oculta que debemos tener en cuenta. *Nutr Hosp.* 2023;40(1). DOI: 10.20960/nh.04468
29. World Health Organization. Biomarkers and risk assessment: concepts and principles. *Environmental Health Criteria* 155. Geneva: World Health Organization; 1993.
30. International Programme on Chemical Safety (IPCS), INCHEM. *Environmental Health Criteria 222: Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation.* Geneva: World Health Organization; 2001.
31. Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *Nutr Metab.* 2018;15:1-12. DOI: 10.1186/s12986-018-0271-1
32. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lie, LF, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab.* 2009;9(4): 311-26. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.02.002
33. Nie C, He T, Zhang W, Zhang G, Ma X. Branched chain amino acids: beyond nutrition metabolism. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):954. DOI: 10.3390/ijms19040954
34. Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med.* 2011;17(4):448-53. DOI: 10.1038/nm.2307
35. Du C, Liu WJ, Yang J, Zhao SS, Liu HX. The role of branched-chain amino acids and branched-chain α -keto acid dehydrogenase kinase in metabolic disorders. *Front Nutr.* 2022;9:932670. DOI: 10.3389/fnut.2022.932670
36. Holeček M. Why are branched-chain amino acids increased in starvation and diabetes? *Nutrients.* 2020;12(10):3087. DOI: 10.3390/nu12103087
37. Holeček M. Role of impaired glycolysis in perturbations of amino acid metabolism in diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1724. DOI: 10.3390/ijms24021724
38. Shou J, Chen PJ, Xiao WH. The effects of BCAAs on insulin resistance in athletes. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2019;65(5):383-9. DOI: 10.3177/jnsv.65.383
39. Karusheva Y, Koessler T, Strassburger K, Markgraf D, Mastroto L, Jelenik T, et al. Short-term dietary reduction of branched-chain amino acids reduces meal-induced insulin secretion and modifies microbiome composition in type 2 diabetes: a randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(5):1098-107. DOI: 10.1093/ajcn/nqz191

40. Longo VD, Anderson RM. Nutrition, longevity and disease: From molecular mechanisms to interventions. *Cell*. 2022;185(9):1455-70. DOI: 10.1016/j.cell.2022.04.002
41. Chan LC, Yang YC, Lin HC, Wahlqvist ML, Hung YJ, Lee MS. Nutrition counseling is associated with less sarcopenia in diabetes: A cross-sectional and retrospective cohort study. *Nutrition*. 2021;91:111269. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111269
42. Rondanelli M, Nichetti M, Peroni G, Faliva MA, Naso M, Gasparri C, et al. Where to find leucine in food and how to feed elderly with sarcopenia in order to counteract loss of muscle mass: practical advice. *Front Nutr*. 2021;7:622391. DOI: 10.3389/fnut.2020.622391
43. Woo SL, Yang J, Hsu M, Yang A, Zhang L, Lee RP, et al. Effects of branched-chain amino acids on glucose metabolism in obese, prediabetic men and women: a randomized, crossover study. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(6):1569-77. DOI: 10.1093/ajcn/nqz024
44. Cochet C, Belloni G, Buondonno I, Chiara F, D'Amelio P. The role of nutrition in the treatment of sarcopenia in old patients: from restoration of mitochondrial activity to improvement of muscle performance, a systematic review. *Nutrients*. 2023;15(17):3703. DOI: 10.3390/nu15173703
45. Velázquez-Alva MC, Irigoyen-Camacho ME, Zepeda-Zepeda MA, Lazarevich I, Arrieta-Cruz I, D'Hyver C. Sarcopenia, nutritional status and type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study in a group of Mexican women residing in a nursing home. *Nutr Diet*. 2020;77(5):515-22. DOI: 10.1111/1747-0080.12551
46. Rondanelli M, Aquilani R, Verri M, Boschi F, Pasini E, Perna S, et al. Plasma kinetics of essential amino acids following their ingestion as free formula or as dietary protein components. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29:801-5. DOI: 10.1007/s40520-016-0605-7
47. Argyropoulou D, Geladas ND, Nomikos T, Paschalis V. Exercise and nutrition strategies for combating sarcopenia and type 2 diabetes mellitus in older adults. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2022;7(2):48. DOI: 10.3390/jfkm7020048
48. Wilkinson DJ, Hossain T, Hill DS, Phillips BE, Crossland H, Williams J, et al. Effects of leucine and its metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate on human skeletal muscle protein metabolism. *J Physiol*. 2013;591(11):2911-23. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.253203
49. Wolfe RR. Branched-chain amino acids and muscle protein synthesis in humans: myth or reality? *J Int Soc Sports Nutr*. 2017;14:1-7. DOI: 10.1186/s12970-017-0184-9
50. Gielen E, Beckwée D, Delaere A, De Breucker S, Vandewoude M, Bautmans I. Nutritional interventions to improve muscle mass, muscle strength, and physical performance in older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutr Rev*. 2021;79(2):121-47. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa011
51. Amasene M, Cadenas-Sánchez C, Echeverría I, Sanz B, Alonso C, Tobalina I, et al. Effects of resistance training intervention along with leucine-enriched whey protein supplementation on sarcopenia and frailty in post-hospitalized older adults: preliminary findings of a randomized controlled trial. *J Clin Med*. 2021;11(1):97. DOI: 10.3390/jcm11010097
52. Martínez-Arnau FM, Fonfría-Vivas R, Cauli O. Beneficial effects of leucine supplementation on criteria for sarcopenia: a systematic review. *Nutrients*. 2019;11(10):2504. DOI: 10.3390/nu11102504
53. Mori T, Yoshioka K. Quick and effective improvement of leucine enriched dietary supplement on malnutrition in acute stroke patients receiving enteral tube feeding. *BMC Emerg Med*. 2020;20:1-11. DOI: 10.1186/s12873-020-00351-w
54. Ikeda T, Morotomi N, Kamono A, Ishimoto S, Miyazawa R, Kometani S, et al. The effects of timing of a leucine-enriched amino acid supplement on body composition and physical function in stroke patients: a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020;12(7):1928. DOI: 10.3390/nu12071928
55. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Medical Dir Assoc*. 2013;14(8):542-59. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.021
56. Martínez-Arnau FM, Fonfría-Vivas R, Buigues C, Castillo Y, Molina P, Hoogland AJ, et al. Effects of leucine administration in sarcopenia: a randomized and placebo-controlled clinical trial. *Nutrients*. 2020;12(4):932. DOI: 10.3390/nu12040932
57. Ko CH, Wu SJ, Wang ST, Chang YF, Chang CS, Kuan TS, et al. Effects of enriched branched-chain amino acid supplementation on sarcopenia. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(14):15091. DOI: 10.18632/aging.103576
58. Mellen RH, Giroto OS, Marques EB, Laurindo LF, Grippa PC, Mendes, CG, et al. Insights into pathogenesis, nutritional and drug approach in sarcopenia: a systematic review. *Biomedicines*. 2023;11(1):136. DOI: 10.3390/biomedicines11010136
59. Gora MC, Hurtado MC, Pascual VC. Análisis comparativo de tablas y bases de datos de composición de alimentos incluidas en la red EuroFIR. *Revista del Comité Científico de la AESAN*. 2021;34:103-27.
60. IEO. BDA. Banca Dati di Composizione degli Alimenti per studi epidemiologici in Italia. 2015. Disponible en: <http://www.bda-ieo.it>
61. CREA. AlimentiNUTrizione - Ricerca per alimento. 2019. Disponible en: <https://www.alimentinutrizione.it/tabelle-nutrizionali/ricerca-per-alimento>
62. Buondonno I, Sassi F, Carignano G, Dutto F, Ferreri C, Pili FG, et al. From mitochondria to healthy aging: the role of branched-chain amino acids treatment: MATeR a randomized study. *Clin Nutr*. 2020;39(7):2080-91. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.10.013

[r e v i s i ó n]

Implicaciones del análisis de bioimpedancia y del ángulo de fase en la valoración nutricional del paciente con demencia

Implications of bioimpedance analysis and phase angle in the nutritional assessment of patients with dementia

Paz Redondo-del-Río y Beatriz de Mateo Silleras

Área de Nutrición y Bromatología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid. España

Cómo citar este trabajo

Redondo-del Río-P, De Mateo Silleras B. Implicaciones del análisis de bioimpedancia y del ángulo de fase en la valoración nutricional del paciente con demencia. *Nutr Clin Med* 2024;18(2):101-112

Palabras clave

Demencia, análisis de impedancia bioeléctrica (BIA), ángulo de fase, estado nutricional, envejecimiento.

>>RESUMEN

La demencia, enfermedad de prevalencia creciente en el colectivo geriátrico, se considera como uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Se sabe que la edad es el principal factor de riesgo de deterioro cognitivo, pero la demencia no es una consecuencia natural del envejecimiento, sino que hay múltiples factores que influyen en su aparición y desarrollo. También se sabe que existe una relación recíproca entre el deterioro funcional y cognitivo y el estado nutricional, por lo que en los pacientes geriátricos con demencia es muy importante realizar una valoración y un seguimiento del estado nutricional en el contexto de la valoración geriátrica integral. En esta situación, considerando la importancia que tiene el mantenimiento de la movilidad y de la independencia funcional, parece necesario incluir en la valoración del estado nutricional geriátrica el análisis de la composición corporal. Para ello se puede utilizar el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA), que es una técnica sencilla, rápida, inocua, reproducible y coste-eficiente y, en consecuencia, fácil de aplicar en las personas mayores.

El BIA es un método indirecto de evaluación de la composición corporal en el que se mide la oposición de los tejidos al paso de una corriente eléctrica alterna de una determinada frecuencia y muy baja intensidad. Existen diferentes tipos de BIA en función de la frecuencia de la corriente (BIA monofrecuencia, multifrecuencia, espectroscópico), de la parte del cuerpo analizada (BIA de cuerpo entero, segmental, localizada) y del modo de interpretación de los resultados (BIA convencional, vectorial [BIVA], BIVA específico). Por otra parte, en los últimos años ha cobrado creciente interés un parámetro

Correspondencia

Paz Redondo-del-Río
Email: paz.redondo@uva.es

Obra bajo Licencia Creative Commons Reconocimiento-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.
Más información:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



eléctrico, el ángulo de fase (relación entre los componentes de la impedancia, resistencia y reactancia), porque su interpretación no depende de modelos predictivos, y se considera como un indicador de integridad celular, función celular y masa celular activa.

En pacientes geriátricos con demencia la aplicación del BIA convencional permite estimar la masa libre de grasa, la masa grasa y la masa muscular, por lo que puede ser útil para el diagnóstico de desnutrición y sarcopenia. En aquellos sujetos en los que se incumplan los supuestos del BIA convencional, el BIVA permite la evaluación del estado nutricional y de hidratación; la modalidad específica del BIVA, más precisa para evaluar el compartimento graso y la relación entre compartimentos hídricos, permite la discriminación de sujetos con desnutrición, obesidad, sarcopenia y obesidad sarcopénica.

El ángulo de fase puede ser un indicador muy útil para monitorizar el estado nutricional en pacientes geriátricos con demencia, lo que permitiría un abordaje temprano de las alteraciones nutricionales y la consecuente reducción del deterioro funcional y la morbimortalidad, lo que contribuiría a mejorar la calidad de vida de los mayores.

Nutr Clin Med 2024; 18 (2): 101-112

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.2.5135

Key words

Dementia, bioelectrical impedance analysis (BIA), phase angle, nutritional assessment, aging.

<<ABSTRACT

Dementia, a condition with rising prevalence among the elderly population, is regarded as a significant global public health concern. It is well known that age is the main risk factor for cognitive decline; however, dementia is not a natural consequence of aging, as there are multiple factors that influence its onset and development. It is also well established that there is a reciprocal relationship between functional and cognitive decline and nutritional status. Therefore, in geriatric patients with dementia, it is essential to assess and monitor nutritional status within the context

of a comprehensive geriatric assessment. In this situation, given the importance of preserving mobility and functional independence, incorporating body composition analysis into the nutritional assessment of geriatric patients appears to be essential. Bioelectrical impedance analysis (BIA) can be used for this purpose, as it is a simple, quick, non-invasive, reproducible, and cost-effective technique, making it easy to apply in older adults.

BIA is an indirect technique for assessing body composition by measuring the resistance of tissues to the flow of an alternating electrical current at a specific frequency and very low intensity. There are different types of BIA depending on the current frequency (single-frequency BIA, multi-frequency BIA, spectroscopic BIA), the part of the body analyzed (whole-body BIA, segmental BIA, localized BIA), and the method of interpreting the results (conventional BIA, vectorial BIA [BIVA], specific BIVA). Additionally, in recent years, increasing interest has been given to an electrical parameter, the phase angle (the ratio between the components of impedance, resistance, and reactance), because its interpretation does not depend on predictive models and is considered an indicator of cellular integrity, function, and active cellular mass.

In geriatric patients with dementia using conventional BIA enables the estimation of fat-free mass, fat mass, and muscle mass, making it valuable for diagnosing malnutrition and sarcopenia. For individuals where the conventional BIA assumptions are not applicable, BIVA can assess nutritional and hydration status. The specific BIVA approach, which offers greater accuracy in evaluating fat compartments and the distribution of water compartments, helps distinguish individuals with malnutrition, obesity, sarcopenia, and sarcopenic obesity.

The phase angle may be a very useful indicator for monitoring nutritional status in geriatric patients with dementia, enabling early intervention in nutritional imbalances and consequently reducing functional decline and morbidity and mortality, which could contribute to improving the quality of life in older adults.

Nutr Clin Med 2024; 18 (2): 101-112

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.2.5135

>>EL PACIENTE CON DEMENCIA

En la actualidad la demencia está considerada como uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial por su elevada prevalen-

cia, la alta carga de la enfermedad y las consecuencias sociales y económicas para el entorno¹. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, si las tasas de prevalencia no cambian, se estima que en 2050 habrá unos 139 millones de personas

afectadas². Es obvio que la demencia produce una pérdida de años de vida saludable o, lo que es lo mismo, un aumento de los años vividos con discapacidad, lo que deteriora severamente la calidad de vida de las personas mayores. Sin embargo, hay que destacar que la demencia no es una consecuencia natural del envejecimiento.

Diversos estudios han evidenciado la influencia de distintos factores sobre la aparición y el desarrollo de la demencia. Entre estos destacan los factores de riesgo asociados al estilo de vida (inactividad física, consumo de tabaco, alimentación poco saludable y/o abuso de alcohol)³, la presencia de otras enfermedades crónicas no transmisibles, principalmente enfermedades metabólicas (hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, obesidad)⁴, el aislamiento social y la inactividad cognitiva⁵.

Con independencia del resto de factores de riesgo, en las últimas décadas diversos investigadores han puesto de manifiesto que abordar la prevención y la mejora en el tratamiento de las enfermedades metabólicas y cardiovasculares podría ser uno de los puntos clave para establecer las tendencias futuras en la prevalencia de la demencia^{2,6,7}.

Hay que tener presente que la demencia, *per se*, es un factor de riesgo de malnutrición en los pacientes geriátricos, ya que, junto con los factores propios del envejecimiento y los derivados de la pluripatología característica de estos pacientes, en los mayores con demencia pueden aparecer otros problemas que condicionen que estas personas se olviden de comer y/o que pierdan el apetito y/o las habilidades para comer; además, las alteraciones conductuales, la agitación y la hiperactividad pueden dificultar la ingesta y aumentar los requerimientos de energía⁸. En el paciente geriátrico con demencia la presencia de desnutrición y la pérdida de peso derivada implican una pérdida de masa muscular, lo que favorece el deterioro funcional y la fragilidad, creando un círculo vicioso que favorece una mayor morbimortalidad^{9,10}.

Los pacientes con demencia también pueden presentar un elevado riesgo de otros problemas nutricionales, como sarcopenia y obesidad. En estudios realizados por nuestro grupo en pacientes institucionalizados con demencia, se encontró que coexistían valores de índice de

masa corporal normales y/o disminuidos con porcentajes elevados de masa grasa y una masa libre de grasa considerablemente deplecionada¹¹. En línea con estos hallazgos, recientes trabajos muestran que más de la mitad de los pacientes con demencia moderada presentan baja fuerza y masa muscular, y que muchos de los pacientes sarcopénicos con demencia son, además, obesos; es decir, un alto porcentaje de los pacientes con obesidad sarcopénica tiene demencia¹².

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, y considerando que la relación entre el estado nutricional y el deterioro funcional y cognitivo es recíproca, se destaca la importancia de realizar una valoración del estado nutricional en el contexto de la valoración geriátrica integral en las personas mayores institucionalizadas. El objetivo es identificar precozmente las alteraciones nutricionales y adaptar e individualizar las intervenciones para poder prevenir, en la medida de lo posible, el deterioro de la función cognitiva; y en el caso de los pacientes geriátricos con demencia, además, puede ser de utilidad para predecir la progresión de la enfermedad^{13,14}.

Resulta evidente que el análisis de la composición corporal ocupa un lugar importante en la valoración del estado nutricional geriátrico. Por una parte, hay que tener en cuenta los cambios en los compartimentos corporales derivados del propio proceso de envejecimiento (aumento de la masa grasa en detrimento de la masa libre de grasa); y, por otra parte, los causados por las alteraciones nutricionales y/o por las enfermedades y síndromes geriátricos que pueden afectar a este colectivo (disminución de la masa muscular esquelética, aumento de la adiposidad, especialmente a nivel central, disminución de la masa ósea, etc.). En la práctica clínica la valoración del estado nutricional geriátrico requiere de una metodología sencilla y accesible; en lo que a composición corporal y a valoración nutricional se refiere, disponer de técnicas sencillas, rápidas, inocuas y coste-eficientes, como es el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA), puede ofrecer un amplio abanico de posibilidades en el colectivo geriátrico.

>> ANÁLISIS DE IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA

El BIA es un método indirecto de evaluación de la composición corporal en el que se

mide la oposición de los tejidos al paso de una corriente eléctrica alterna de una determinada frecuencia y muy baja intensidad; es decir, la impedancia (Z). En el cuerpo humano la impedancia depende de la conductividad de los tejidos: los que son ricos en agua y electrolitos, como el músculo, son buenos conductores de la corriente eléctrica, mientras que los tejidos graso y óseo y los espacios aéreos son malos conductores (mayor resistencia al paso de la corriente)^{15,16}. La impedancia se puede descomponer en dos componentes: la resistencia (R) al flujo de la corriente a través de las soluciones electrolíticas intra- y extracelulares y la reactancia (X_c), que refleja el retraso que se produce en el flujo de la corriente al atravesar las membranas celulares. La relación entre ambas se llama ángulo de fase (PhA), y se calcula como el arco tangente de X_c/R .

Para la evaluación de la composición corporal el BIA se basa en la Ley de Ohm (la resistencia de un conductor de material homogéneo y área de sección transversal uniforme es proporcional a su longitud e inversamente proporcional a su área transversal), y asume que el cuerpo humano es ese conductor cilíndrico homogéneo. A partir de los datos eléctricos obtenidos en el BIA (R y X_c) se pueden estimar volúmenes y compartimentos corporales. El agua corporal total es el máximo componente de la masa libre de grasa

(MLG), y es el compartimento que mejor conduce la corriente eléctrica en el organismo. Para estimar los diferentes compartimentos corporales (generalmente agua corporal total, MLG, masa muscular) se emplean ecuaciones predictivas o modelos multivariantes de regresión obtenidos al comparar los resultados del BIA en una población determinada con los resultados medidos con una técnica de referencia en la misma población^{15,17}; y se asume que la hidratación de la MLG es constante.

Existen diferentes tipos de BIA (figura 1), atendiendo a distintos criterios. En función de la frecuencia de corriente utilizada se distinguen:

- BIA monofrecuencia: se emplea una corriente alterna de 50 KHz y baja intensidad (fija).
- BIA multifrecuencia: se inyecta corriente a varias frecuencias fijas (multifrecuencia); o corriente de un espectro múltiple de frecuencias, entre 1 y 1000 kHz (BIA espectroscópico o BIS).

Según la disposición de los electrodos y la parte del cuerpo analizada, existen:

- BIA de cuerpo entero: es el más utilizado (para BIA monofrecuencia, bioimpedancia vectorial [BIVA], BIA multifrecuencia y BIS). Lo

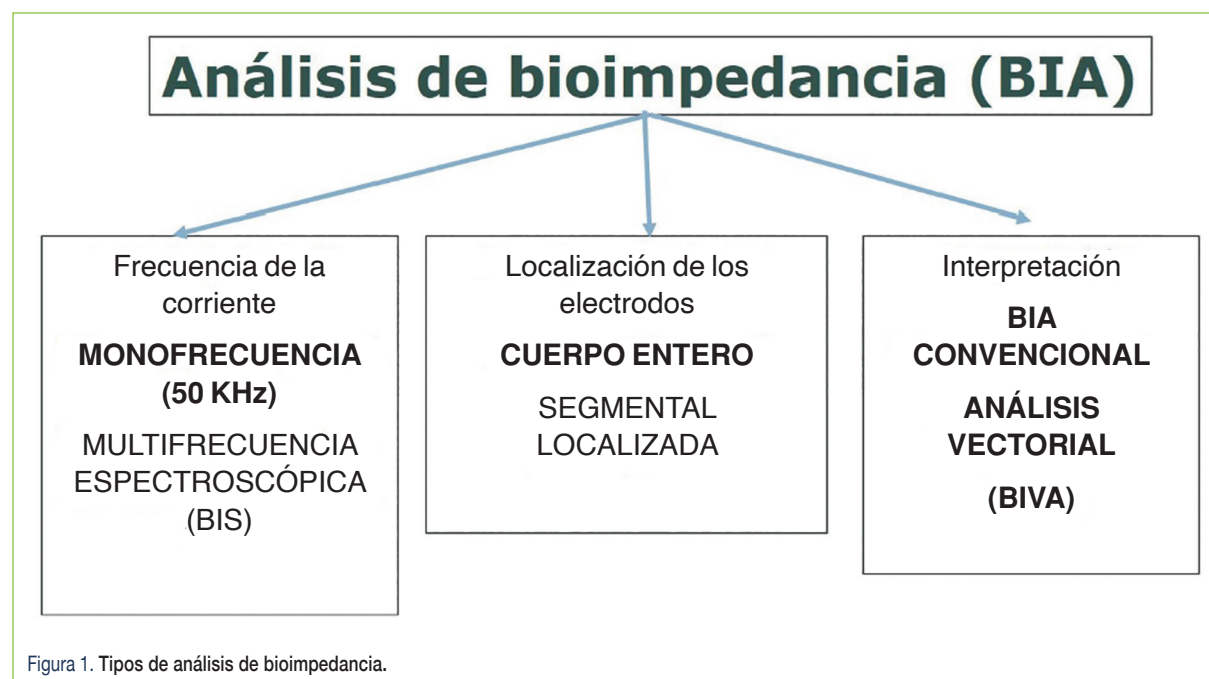


Figura 1. Tipos de análisis de bioimpedancia.

más habitual es emplear una configuración tetrapolar de electrodos, colocando dos electrodos inyectores (por los que se introduce la corriente), uno en la mano (en la línea metacarpo-falángica) y otro en el pie (en la línea metatarsofalángica) del hemicuerpo derecho; y dos electrodos detectores (los que recogen el voltaje), colocados a 5 cm de los electrodos señal, en la muñeca (en la línea media entre los procesos estiloides) y en el tobillo (en la línea media entre los maléolos), siguiendo el protocolo de Lukaski¹⁷.

- BIA segmental: este método se basa en la diferente contribución de los distintos segmentos corporales a la impedancia total. Sin embargo, no hay consenso sobre la disposición de los electrodos¹⁸.
- BIA localizada: esta modalidad evalúa segmentos corporales definidos (piernas, muslos, brazos, antebrazos, abdomen, etc.)^{19,20}. Este método se ha empleado para determinar la masa grasa (MG) abdominal²¹ y para evaluar la recuperación neuromuscular²².

El BIA más habitualmente empleado es el monofrecuencia, a 50 kHz, de cuerpo entero, con una configuración de electrodos tetrapolar mano-pie, según el protocolo de Lukaski¹⁷, como se ha explicado anteriormente. Los resultados de este análisis se pueden interpretar de diferentes maneras:

- BIA convencional: esta modalidad es la que emplea modelos predictivos para estimar cuantitativamente el agua corporal total, la MLG (e indirectamente, la MG), la masa muscular esquelética (MME), la masa muscular esquelética apendicular (MMEA), etc. Como ya se ha comentado, esta modalidad asume que el cuerpo humano es un cilindro homogéneo, condición que se incumple en casos de anomalías en la geometría corporal (miembros amputados, etc.)¹⁵, y que la hidratación de la MLG es constante (73,2 %), lo que no se cumple en patologías que cursan con alteraciones hídricas; además, la hidratación de la MLG también varía con la edad^{15,23}.

Estos dos supuestos hacen que para estimar la composición corporal a partir de BIA sea imprescindible aplicar modelos predictivos

desarrollados en poblaciones similares a la que se esté valorando (del mismo género, etnia, edad, situación fisiológica y patológica)^{18,24}, y que se aplique estrictamente el mismo protocolo de medida en las mismas condiciones^{25,26}. La mayoría de las ecuaciones publicadas se han obtenido a partir de poblaciones sanas, de diferentes etnias y edades, con valores de índice de masa corporal de entre 16 y 34 kg/m²^{15,18}.

- BIA vectorial (BIVA): esta modalidad no emplea modelos predictivos, por lo que se considera un método de análisis semicuantitativo que permite evaluar el estado de hidratación y la masa celular corporal. Para ello se dibujan los dos componentes del vector impedancia de un sujeto normalizados por la talla (R/H y Xc/H) en un gráfico R/H-Xc/H de la población de referencia (edad, etnia y sexo específica). Este BIVA-Graph está formado por tres elipses concéntricas que corresponden al 50 %, 75 % y 95 % de la distribución normal de los valores de la población de referencia, y se llaman elipses de tolerancia (figura 2). Se considera que, si los vectores se sitúan fuera de la elipse del 75 %, la impedancia no es normal¹⁶. La longitud del vector refleja el estado de hidratación, puesto que indica cambios en la R, que es la que se relaciona inversamente con el agua corporal; así, los desplazamientos del vector a lo largo del eje mayor de las elipses indican cambios en el estado de hidratación: un acortamiento indica sobrehidratación y

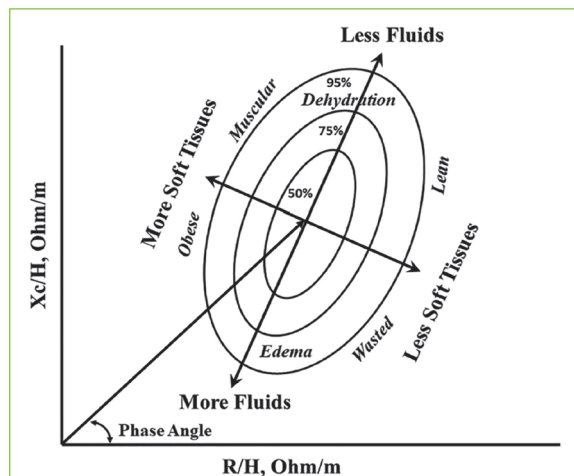


Figura 2. Representación gráfica del vector de impedancia Z mediante gráfico R/H-Xc/H e interpretación del estado de hidratación y masa celular. H: altura (m); R: resistencia (Ohm); Xc: reactancia (Ohm). Tomada de ²⁸.

un alargamiento sugiere deshidratación. Por otra parte, la dirección del vector (cambios en la X_c y en el PhA) indica la cantidad de masa celular corporal, ya que la X_c se asocia directamente con esta; desplazamientos del vector a lo largo del eje menor indican cambios en la masa celular corporal: un PhA pequeño indica malnutrición, caquexia o anorexia, mientras que se observa un PhA grande en sujetos obesos y atléticos^{16,27,28} (figura 2). Puesto que, a diferencia del BIA, el BIVA no asume ningún supuesto, no está sujeto a las fuentes de error de otras modalidades de BIA (convencional, multifrecuencia o BIS). Pero es fundamental utilizar elipses de tolerancia construidas a partir de poblaciones similares²⁹⁻³².

Otra modalidad de BIVA menos empleada, pero también prometedora, es el BIVA específico (BIVAsp)³³. En este caso, las variables eléctricas de un individuo, R y X_c , se ajustan por la talla y la sección o volumen, transformándose en resistividad (R_{sp}) y reactividad (X_{csp}) o resistencia y reactancia específicas, respectivamente. Para calcular los valores corporales totales de R_{sp} y X_{csp} se asume que los brazos aportan el 45 % del total de R_{sp} y X_{csp} ; las piernas, el 45 %; y el tronco, el 10 % restante. El BIVAsp se interpreta de la misma manera que el BIVA, empleando un BIVAsp-Graph. Este ajuste permite una evaluación más precisa de la MG y de la relación entre el agua extracelular y el agua intracelular³⁴.

- **Ángulo de fase (PhA):** como ya se ha comentado, refleja la relación entre la R y la X_c , se calcula como el arco tangente de X_c/R , y se expresa en grados. El PhA es un indicador de integridad celular, función celular y masa celular activa³⁵. La interpretación de esta variable eléctrica tampoco depende de modelos predictivos, por lo que es muy útil en la valoración de sujetos que no cumplen los supuestos del BIA. Es importante tener en cuenta que el PhA , en situaciones de salud, depende de la edad (se reduce en los sujetos mayores), el sexo (es menor en mujeres), la etnia (menor en asiáticos, mayor en hispanos) y la MLG y masa muscular (son directamente proporcionales)^{36,37}. Por eso es fundamental comparar los valores de los pacientes con los de poblaciones de referencia específicas³⁸.

Se ha documentado la utilidad del PhA como indicador del estado nutricional y funcional^{35,39}, como indicador de inflamación y daño oxidativo⁴⁰, como factor predictivo de mortalidad y riesgo de complicaciones en distintas patologías^{18,41-43}, como factor pronóstico en distintos tipos de cáncer⁴⁴ y como indicador de supervivencia⁴⁵.

El análisis de bioimpedancia, por tanto, es un método sencillo, rápido, seguro, no invasivo, reproducible, portátil y coste-eficiente¹⁸.

>> APLICACIÓN DEL ANÁLISIS DE BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA EN PACIENTES CON DEMENCIA

Los pacientes con demencia, como se ha explicado anteriormente, son generalmente sujetos de edad avanzada y elevado riesgo de desnutrición, entre otras comorbilidades. Por eso el análisis de bioimpedancia puede emplearse de diferentes maneras y con distintos objetivos dentro de la valoración geriátrica integral de este colectivo.

Análisis de bioimpedancia eléctrica convencional

A pesar de las limitaciones del análisis convencional de bioimpedancia antes comentadas y de la pérdida de validez de las ecuaciones predictivas en situaciones de desequilibrio hídrico, frecuentes en la población de edad avanzada, el cálculo de algunos compartimentos corporales mediante esta técnica a partir de modelos de estimación sigue siendo una de las aplicaciones más habituales del BIA. De hecho, muchas de estas variables se incluyen en las guías internacionales para establecer el diagnóstico de desnutrición o sarcopenia.

El Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores (European Working Group of Sarcopenia in Older People, EWGSOP)⁴⁶ establece el cálculo de la masa muscular para confirmar el diagnóstico de sarcopenia. Para ello, se debe calcular la MME o la MMEA y emplear los puntos de corte específicos para estas medidas normalizadas por la talla (H): índice de MME (MME/H^2) e índice de MMEA ($MMEA/H^2$). Y, puesto que las técnicas de referencia para determinar estos compartimentos (resonancia magnética de imagen y tomografía computarizada) son

complejas y caras, y no se emplean en la práctica clínica habitual, el EWGSOP recomienda utilizar como técnicas la absorciometría dual de rayos X o el BIA. Si se utiliza BIA, se debe estimar la MMEA empleando fórmulas específicas para cada población; en el caso de la población mayor europea, la fórmula de Sergi⁴⁷.

Por otra parte, el grupo de trabajo para el diagnóstico de desnutrición de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) establece en su consenso⁴⁸ distintas posibilidades para el diagnóstico de desnutrición. Una de ellas es la combinación de una pérdida involuntaria de peso mayor del 10 % en un tiempo indefinido, o mayor del 5 % en los últimos 3 meses, junto con un índice de MLG menor de 15 kg/m² en mujeres o de 17 kg/m² en varones. La MLG, según este consenso, puede determinarse por BIA, absorciometría dual de rayos X, tomografía computarizada, ultrasonidos o resonancia magnética de imagen. Es habitual estimar la MLG por BIA empleando fórmulas obtenidas en poblaciones similares a la del estudio. En población caucásica europea suele utilizarse la fórmula de Kyle⁴⁹.

Más recientemente, la Iniciativa de Liderazgo Mundial sobre la Malnutrición (Global Leadership Initiative on Malnutrition, GLIM)⁵⁰ estableció unos nuevos criterios para el diagnóstico de desnutrición en adultos en entornos clínicos a nivel mundial, los llamados criterios GLIM. Para el diagnóstico de desnutrición un paciente debe tener al menos un criterio etiológico (reducción de la ingesta o asimilación de alimentos e inflamación o carga de enfermedad) y un criterio fenotípico (pérdida involuntaria de peso, índice de masa corporal reducido y masa muscular disminuida). Para estimar la masa muscular el grupo recomienda emplear técnicas como absorciometría dual de rayos X, BIA, ultrasonidos, tomografía computarizada o resonancia magnética de imagen, y medir la MMEA o la MLG, con las mismas indicaciones del EWGSOP en cuanto a los puntos de corte de los índices de MMEA y MLG y modelos predictivos para su estimación.

Aunque se sabe que los pacientes mayores con deterioro cognitivo tienen un elevado riesgo de desnutrición, se han descrito valores de prevalencia de ambas condiciones muy dispares⁵¹⁻⁵³. Esto se debe, en parte, a los criterios diagnósticos empleados por los distintos autores. Pero

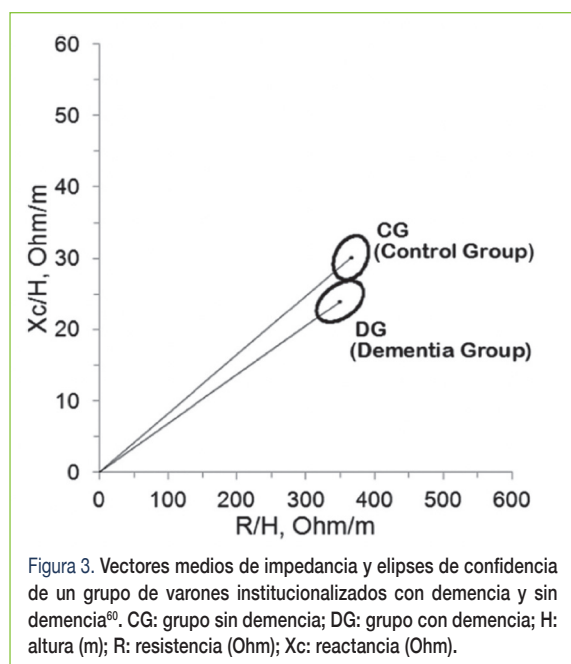
también a las diferencias en los sujetos estudiados: etnia; comorbilidad; pacientes hospitalizados, institucionalizados o sujetos que viven en la comunidad; estado funcional; deterioro cognitivo; situación de movilidad y dependencia; etc.

Un reciente estudio publicado por nuestro grupo⁵⁴ analizó la capacidad diagnóstica de los criterios GLIM (utilizando distintos indicadores para evaluar la pérdida de masa muscular) y de los criterios ESPEN para el diagnóstico de desnutrición en una muestra de pacientes psicogerítricos institucionalizados (52,2 % con demencia). En estos sujetos con elevada comorbilidad, discapacidad y fragilidad, los criterios que incluían el índice de MLG calculado por BIA para evaluar la pérdida de masa muscular fueron los más adecuados, ya que permitieron diferenciar de forma significativa a los sujetos desnutridos de los no desnutridos, tanto en el índice de masa corporal como en la composición corporal (MLG, MG y MMEA). Además, fueron los únicos criterios de todos los evaluados que permitieron discriminar a los sujetos desnutridos y no desnutridos en función del PhA.

Análisis vectorial de bioimpedancia

Durante el envejecimiento se producen importantes alteraciones en la composición corporal, como una reducción en la masa muscular y un aumento de la masa grasa, lo que puede aumentar el riesgo de sarcopenia, discapacidad y dependencia, por un lado; y de obesidad y enfermedades crónicas no transmisibles, por otro. Por eso es fundamental evaluar de forma temprana las alteraciones en la composición corporal en los adultos mayores. Sin embargo, en esta población no siempre se cumplen los supuestos que asume el análisis de bioimpedancia convencional.

Se ha demostrado que la modalidad vectorial de bioimpedancia permite evaluar los tejidos blandos, el estado de hidratación y la integridad celular en sujetos de edad avanzada^{23,55}. Así, el BIVA es capaz de detectar una pérdida de masa muscular y desequilibrio hídrico en sujetos mayores sanos con peso normal e incluso con sobrepeso⁵⁶. Y también refleja estos cambios en pacientes con distintos grados y tipos de demencia, desde sus estadios más tempranos, mostrando diferencias entre el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer⁵⁷⁻⁵⁹. Distintos estudios han documentado que, en personas mayores, sanas y con



distintos grados de demencia, el BIVA incluso permite detectar pequeños cambios en la composición corporal y en el estado de hidratación que no son evidenciados por BIA convencional⁵⁹⁻⁶² (figura 3).

Por otra parte, también se ha documentado una asociación entre los vectores de impedancia y la fuerza prensil manual en adultos (independientemente del sexo y la edad)⁶³, por lo que también es una técnica útil para la evaluación de la función muscular. Algunos estudios han demostrado su capacidad para detectar sarcopenia en sujetos mayores⁶⁴, aunque otros solo lo han evidenciado en mujeres, pero no en varones⁶⁵.

Análisis de bioimpedancia eléctrica vectorial específica

El BIVAsp es una técnica útil para evaluar el estado nutricional en pacientes muy mayores⁶⁶. Además, esta modalidad de BIA ha demostrado mayor precisión que el BIVA clásico en la estimación del porcentaje de MG y de la relación entre el agua extracelular y el agua intracelular³³, incluso en sujetos mayores³⁴. Un reciente estudio demostró la utilidad del BIVAsp para discriminar sujetos con sarcopenia y obesidad sarcopénica⁶⁷.

El BIVA específico también identifica mejor que el BIVA clásico los cambios bioeléctricos asociados

con indicadores psicofuncionales y nutricionales en personas mayores institucionalizadas con demencia⁶⁸, como una menor MLG y mayor porcentaje de MG en pacientes con enfermedad de Alzheimer^{69,70}.

Ángulo de fase

Diversos estudios han evidenciado una asociación entre el PhA y algunos síndromes geriátricos, como desnutrición, sarcopenia y fragilidad.

La desnutrición se caracteriza por una reducción en la masa celular y la pérdida de agua intracelular (con un aumento en el agua extracelular)³⁵. Por eso, en esta situación el PhA disminuye, lo que ha sido documentado en múltiples estudios⁷¹. Y algunos autores han establecido un punto de corte para el PhA como predictor de desnutrición en pacientes mayores: 4,03° en varones y 3,65° en mujeres⁷². Sin embargo, hay que tener en cuenta que la desnutrición es un fenómeno muy complejo en el que pueden coexistir otras situaciones, como la inflamación o procesos catabólicos relacionados con la enfermedad, factores asociados también con el PhA. Por lo que, aunque en la desnutrición el PhA se reduzca, un PhA bajo no puede interpretarse como un indicador exclusivo de desnutrición⁷¹.

Se ha estudiado ampliamente la relación entre el PhA y la sarcopenia, y la variable eléctrica se ha asociado tanto con la masa muscular, como con la calidad muscular⁷³ y la función (especialmente con la fuerza prensil)⁶³. Una revisión sistemática reciente evidenció que el PhA estaba reducido en pacientes con sarcopenia, y que la prevalencia de sarcopenia era mayor en pacientes con un menor PhA⁷⁴. También se han publicado puntos de corte del PhA para detectar sarcopenia, pero tampoco hay acuerdo en su valor: desde 3,55° en mujeres, hasta 5,05° en varones⁷⁴. Pero aún no hay un consenso sobre si el PhA es un indicador de masa muscular reducida, de baja calidad muscular o una combinación de ambos⁶⁷. Igual que ocurriría con la desnutrición, un PhA reducido no puede considerarse como indicador exclusivo de sarcopenia⁷¹.

El PhA también se ha evaluado en pacientes con demencia, y se ha visto que tienen menor PhA, cuando se comparan con sujetos sanos o con la población de referencia, como el grupo de pacientes psicogeriatricos institucionalizados estudiados por nuestro grupo^{45,54}; en esta mues-

tra de pacientes también se observaron diferencias estadísticamente significativas en el valor del PhA entre los pacientes desnutridos y no desnutridos. Yamada y su grupo⁷⁵ también han descrito un menor PhA en pacientes con enfermedad de Alzheimer, que, además, se reduce a medida que empeora la función cognitiva (aunque esto último solo se observó en varones).

Por último, el PhA ha demostrado ser un indicador de supervivencia útil en pacientes psicogerítricos de edad avanzada: un valor del PhA por debajo de 4,25° duplica el riesgo de mortalidad, independientemente de la edad, el estado funcional y nutricional y la patología psiquiátrica⁴⁵. En estos sujetos, el riesgo de mortalidad fue mayor en los pacientes con demencia respecto a los esquizofrénicos.

En resumen, aunque el PhA es altamente predictivo de la mortalidad, un PhA bajo no puede interpretarse exclusivamente como un indicador de una condición específica, sino que indica fundamentalmente mayor riesgo⁷¹.

>> REFLEXIONES Y CONCLUSIONES

La aplicación del análisis convencional de bioimpedancia puede ser útil para el diagnóstico de

desnutrición y sarcopenia en pacientes psicogerítricos. En aquellos sujetos en los que exista un desequilibrio hídrico o alguna patología que curse, además, con alteración de la masa celular, o en incumplimientos de los supuestos del BIA, la interpretación vectorial del BIA permite la evaluación del estado nutricional y de hidratación de los pacientes. La modalidad específica del BIVA es más precisa en la evaluación del compartimento graso y de la relación entre el agua extracelular e intracelular. Además, esta modalidad permite la discriminación de sujetos con desnutrición, obesidad, sarcopenia y obesidad sarcopénica.

El PhA puede ser un indicador de elevada utilidad para monitorizar el estado nutricional en pacientes mayores con demencia, lo que permitiría, de una manera rápida y sencilla, plantear un abordaje temprano de la desnutrición y, consecuentemente, reducir la morbimortalidad, el deterioro funcional y las hospitalizaciones de estos pacientes, mejorando su calidad de vida. Además, el PhA ha demostrado ser un indicador de supervivencia en estos sujetos, por lo que su determinación desde el ingreso y a lo largo del tiempo puede ayudar a establecer el tratamiento más adecuado para estos pacientes (nutricional, fisioterapia, etc.).

>> BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Demencia; 15 de marzo de 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia> [consultado 22/07/2024].
2. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105-25.
3. Dominguez LJ, Veronese N, Vernuccio L, Catanese G, Inzerillo F, Salemi G, et al. Nutrition, Physical Activity, and Other Lifestyle Factors in the Prevention of Cognitive Decline and Dementia. *Nutrients*. 2021;13(11):4080.
4. Zhou S, Tu L, Chen W, Yan G, Guo H, Wang X, et al. Alzheimer's disease, a metabolic disorder: Clinical advances and basic model studies (Review). *Exp Ther Med*. 2023;27(2):63.
5. Directrices de la OMS para la reducción de los riesgos de deterioro cognitivo y demencia [Internet]. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52426/07/>
6. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-46. Fe de erratas en: *Lancet*. 2023;402(10408):1132.
7. Kivipelto M, Mangialasche F, Snyder HM, Allegri R, Andrieu S, Arai H, et al. World-Wide FINGERS Network: A global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimers Dement*. 2020;16(7):1078-94.
8. Camina Martín MA, Barrera Ortega S, Domínguez Rodríguez L, Couceiro Muiño C, De Mateo Silleras B, Redondo del Río 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):434-40.
9. Martinis I, Vrca A, Bevanda M, Botić-Štefanec S, Bađak J, Kušter D, et al. Nutritional Assessment of Patients with Primary Progressive Dementia at the Time of Diagnosis. *Psychiatr Danub*. 2021;33(Suppl 13):226-35.
10. Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, Frühwald T, Landi F, Suominen MH, et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr*. 2015;34(6):1052-73.

11. Camina Martín MA, De Mateo Silleras B, Carreño Enciso L, De la Cruz Marcos S, Miján de la Torre A, Redondo del Río MP. Cambios en la composición corporal en función del grado de demencia en un grupo de ancianos institucionalizados. *Nutr Hosp*. 2013;28(4):1093-101.
12. Chou HH, Lai TJ, Yen CH, Chang PS, Pan JC, Lin PT. Sarcopenic Obesity Tendency and Nutritional Status Is Related to the Risk of Sarcopenia, Frailty, Depression and Quality of Life in Patients with Dementia. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):2492.
13. Izquierdo Delgado E, Gutiérrez Ríos R, Andrés Calvo M, Repiso Gento I, Castrillo Sanz A, Rodríguez Herrero R, et al. Nutritional status assessment in Alzheimer disease and its influence on disease progression. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022;37(9):735-47.
14. Doorduyn AS, De van der Schueren MAE, Van de Rest O, De Leeuw FA, Hendriksen HMA, Teunissen CE, et al. Nutritional Status Is Associated With Clinical Progression in Alzheimer's Disease: The NUDAD Project. *J Am Med Dir Assoc*. 2023;24(5):638-44.e1.
15. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. The ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis, part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23:1226-43.
16. Piccoli A, Nescolarde LD, Rosell J. Análisis convencional y vectorial de impedancia en la práctica clínica. *Nefrologia*. 2002;23:228-36.
17. Lukaski HC. Assessment of body composition using tetrapolar impedance analysis. En: Whitehead RG, Prentice A, editores. *New techniques in nutritional research*. San Diego: Academic Press; 1991; pp. 303-15.
18. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al.; The ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis, part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004;23:1430-53.
19. Jafarpour M, Li J, White JK, Rutkove SB. Optimizing electrode configuration for electrical impedance measurements of muscle via the finite element method. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2013;60(5):1446-52.
20. Nescolarde L, Yanguas J, Lukaski H, Alomar X, Rosell-Ferrer J, Rodas G. Localized bioimpedance to assess muscle injury. *Physiol Meas*. 2013;34(2):237-45.
21. Scharfetter H, Schlager T, Stollberger R, Felsberger R, Hutten H, Hinghofer-Szalkay H. Assessing abdominal fatness with local bioimpedance analysis: basics and experimental findings. *Int J Obesity Rel Metab Disord*. 2001;25:502-11.
22. Rutkove SB, Aaron R, Shiffman CA. Localized bioimpedance analysis in the evaluation of neuromuscular disease. *Muscle Nerve*. 2000;25:390-7.
23. Norman K, Smoliner C, Valentini L, Lochs K, Pirlich M. Is bioelectrical vector analysis of value in the elderly with malnutrition and impaired functionality? *Nutrition*. 2007;23:564-9.
24. Sergi G, De Rui M, Stubbs B, Veronese N. Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: a consideration of the pros and cons. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29:591-7.
25. Lukaski HC, García-Almeida JM. Phase angle in applications of bioimpedance in health and disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(3):367-70.
26. Bellido D, García-García C, Talluri A, Lukaski HC, García-Almeida JM. Future lines of research on phase angle: Strengths and limitations. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(3):563-83.
27. Lukaski HC, Vega Diaz N, Talluri A, Nescolarde L. Classification of hydration in clinical conditions: Indirect and direct approaches using bioimpedance. *Nutrients*. 2019;11(4):809.
28. Lukaski HC, Talluri A. Phase angle as an index of physiological status: validating bioelectrical assessments of hydration and cell mass in health and disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(3):371-9.
29. Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciantie G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int*. 1994;46:534-9.
30. Piccoli A, Nigrelli S, Caberlotta A, Bottazzo S, Rossi B, Pillon L, et al. Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly populations. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:269-70.
31. Piccoli A, Pillon L, Dumler F. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. *Nutrition*. 2002;18(2):153-67.
32. Campa F, Coratella G, Cerullo G, Stagi S, Paoli S, Marini S, et al. New bioelectrical impedance vector references and phase angle centile curves in 4,367 adults: The need for an urgent update after 30 years. *Clin Nutr*. 2023;42:1749-58.
33. Buffa R, Saragat B, Cabras S, Rinaldi AC, Marini E. Accuracy of specific BIVA for the assessment of body composition in the United States population. *PLoS One*. 2013;8:e58533.
34. Marini E, Sergi G, Succa V, Saragat B, Sarti S, Coin A, et al. Efficacy of specific bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) for assessing body composition in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2013;17:515-21.
35. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bösly-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis. Clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr*. 2012;31:854-61.

36. Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Bielemann RM, Gallgher D, Heymsfield SB. Phase angle and its determinants in healthy subjects: Influence of body composition. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:712-6.
37. Jensen B, Moritoyo T, Kaufer-Horwitz M, Peine S, Norman K, Maisch MJ, et al. Ethnic differences in fat and muscle mass and their implication for interpretation of bioelectrical impedance vector analysis. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2019;44(6):619-26.
38. Mattiello R, Amaral MA, Mundstock E, Ziegelmann PK, Barbosa MV, Duncan BB. Reference values for the phase angle of the electrical bioimpedance: Systematic review and meta-analysis involving more than 250,000 subjects. *Clin Nutr.* 2020;39:1411-7.
39. Speranza E, Santarpia L, Marra M, Di Vincenzo O, Naccarato M, De Caprio C, et al. Nutritional screening and anthropometry in patients admitted from the Emergency Department. *Front Nutr.* 2022;9:816167.
40. Da Silva BR, Orsso CE, Gonzalez MC, Sicchieri JMF, Mialich MS, Jordao AA, et al. Phase angle and cellular health: inflammation and oxidative damage. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(3):543-62.
41. Vega MM, García Almeida JM, Vegas I, Muñoz-Garach A, Gómez AM, Cornejo I, et al. Revisión sobre los fundamentos teórico-prácticos del ángulo de fase y su valor pronóstico en la práctica clínica. *Nutr Clin Med.* 2017;11(3):129-48.
42. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Horwitz RI, Chertow GM. Phase angle, frailty and mortality in older adults. *J Gen Intern Med.* 2014;29:147-54.
43. Garlini LM, Alves FD, Ceretta LB, Perry IS, Souza GC, Poli de Figueiredo CE. Phase angle and mortality: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73:495-508.
44. Amano K, Bruera E, Hui D. Diagnostic and prognostic utility of phase angle in patients with cancer. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(3):479-89.
45. Barrera Ortega S, Redondo Del Río P, Carreño Enciso L, De la Cruz Marcos S, Massia MN, De Mateo Silleras B. Phase angle as a prognostic indicator of survival in institutionalized psychogeriatric patients. *Nutrients.* 2023;15(9):2139.
46. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31.
47. Sergi G, De Rui M, Veronese N, Bolzetta F, Berton L, Carraro S, et al. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clin Nutr.* 2015;34(4):667-73.
48. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition. An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr.* 2015;34(3):335-40.
49. Kyle UG, Genton L, Slosman DO, Pichard C. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition.* 2001;17(7-8):534-41.
50. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM Criteria for the diagnosis of malnutrition: A consensus report from the Global Clinical Nutrition Community. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43(1):32-40.
51. Cederholm T, Barazzoni R. Validity and feasibility of the global leadership initiative on malnutrition diagnostic concept in older people: a literature review from August 2021 to August 2022. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2023;26(1):23-31.
52. Huo Z, Chong F, Yin L, Lu Z, Liu J, Xu H. Accuracy of the GLIM criteria for diagnosing malnutrition: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2022;41(6):1208-17.
53. Wolters M, Volkert D, Streicher M, Kiesswetter E, Torbahn G, O'Connor EM, et al.; MaNuEL consortium. Prevalence of malnutrition using harmonized definitions in older adults from different settings. A MaNuEL study. *Clin Nutr.* 2019;38(5):2389-98.
54. De Mateo Silleras B, Barrera Ortega S, Carreño Enciso L, De la Cruz Marcos S, Redondo Del Río P. Prevalence of malnutrition in a group of institutionalized psychogeriatric patients using different diagnostic criteria. *Nutrients.* 2024;16(8):1116.
55. Guida B, Laccetti R, Gerardi C, Trio R, Perrino NR, Strazzullo P, et al. Bioelectrical impedance analysis and age-related differences of body composition in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(3):175-80.
56. Goes AC, Santos MA, Oliveira RS, Oliveira JS, Roriz AKC, De Oliveira CC. The use of bioelectrical impedance vector analysis for a nutritional evaluation of older adults in the community. *Exp Gerontol.* 2021;147:111276.
57. Cova I, Pomati S, Maggiore L, Forcella M, Cucumo V, Ghiretti R, et al. Nutritional status and body composition by bioelectrical impedance vector analysis: A cross sectional study in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171331.
58. Saragat B, Buffa R, Mereu E, Succa V, Cabras S, Mereu RM, et al. Nutritional and psycho-functional status in elderly patients with Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(3):231-6.
59. Buffa R, Mereu RM, Putzu PF, Floris G, Marini E. Bioelectrical impedance vector analysis detects low body cell mass and dehydration in patients with Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging.* 2010;14(10):823-7.

60. Camina Martín MA, De Mateo Silleras B, Nescolarde Selva L, Barrera Ortega S, Domínguez Rodríguez L, Redondo del Río MP. Bioimpedance vector analysis and conventional bioimpedance to assess body composition in older adults with dementia. *Nutrition*. 2015;31(1):155-9.
61. Camina Martín MA, De Mateo Silleras B, Redondo del Río MP. Body composition analysis in older adults with dementia. *Anthropometry and bioelectrical impedance analysis: a critical review*. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68:1228-33.
62. Redondo del Río MP, Camina Martín MA, Moya Gago L, De la Cruz Marcos S, Malafarina V, De Mateo Silleras B. Vector bioimpedance detects situations of malnutrition not identified by the indicators commonly used in geriatric nutritional assessment: A pilot study. *Exp Gerontol*. 2016;85:108-11.
63. Norman K, Pirlich M, Sorensen J, Christensen P, Kemps M, Schütz T, et al. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr*. 2009;28(1):78-82.
64. Marini E, Buffa R, Saragat B, Coin A, Toffanello ED, Berton L, et al. The potential of classic and specific bioelectrical impedance vector analysis for the assessment of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Clin Interv Aging*. 2012;7:585-91.
65. Rossini-Venturini AC, Abdalla PP, Fassini PG, Dos Santos AP, Tasinafo Junior MF, Alves TC, et al. Association between classic and specific bioimpedance vector analysis and sarcopenia in older adults: a cross-sectional study. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2022;14(1):170.
66. Bonaccorsi G, Santomauro F, Lorini C, Indiani L, Pellegrino E, Pasquini G, et al.; Mugello Study Working Group. Risk of malnutrition in a sample of nonagenarians: Specific versus classic bioelectrical impedance vector analysis. *Nutrition*. 2016;32(3):368-74.
67. Marini E, Sulis S, Vorobel'ová L, Stagi S. Specific bioelectrical vectors pattern in individuals with sarcopenic obesity. *Clin Nutr*. 2024;43(3):620-8.
68. Camina Martín MA, De Mateo Silleras B, Barrera Ortega MS, Domínguez Rodríguez L, Redondo del Río MP. Specific bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) is more accurate than classic BIVA to detect changes in body composition and in nutritional status in institutionalised elderly with dementia. *Exp Gerontol*. 2014;57:264-71.
69. Buffa R, Mereu E, Putzu P, Mereu RM, Marini E. Lower lean mass and higher percent fat mass in patients with Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2014;58:30-3. Fe de erratas en: *Exp Gerontol*. 2018;110:309.
70. Mereu E, Succa V, Buffa R, Sanna C, Mereu RM, Catte O, et al. Total body and arm bioimpedance in patients with Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2018;102:145-8.
71. Norman K, Herpich C, Müller-Werdan U. Role of phase angle in older adults with focus on the geriatric syndromes sarcopenia and frailty. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(3):429-37.
72. Kubo Y, Noritake K, Nakashima D, Fujii K, Yamada K. Relationship between nutritional status and phase angle as a noninvasive method to predict malnutrition by sex in older inpatients. *Nagoya J Med Sci*. 2021;83(1):31-40.
73. Akamatsu Y, Kusakabe T, Arai H, Yamamoto Y, Nakao K, Ikeue K, et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis is a useful indicator of muscle quality. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):180-9.
74. Di Vincenzo O, Marra M, Di Gregorio A, Pasanisi F, Scalfi L. Bioelectrical impedance analysis (BIA)-derived phase angle in sarcopenia: A systematic review. *Clin Nutr*. 2021;40(5):3052-61.
75. Yamada Y, Watanabe K, Fujisawa C, Komiya H, Nakashima H, Tajima T, et al. Relationship between cognitive function and phase angle measured with a bioelectrical impedance system. *Eur Geriatr Med*. 2024;15(1):201-8.

[r e v i s i ó n]

Enfermedad metabólica ósea en la anorexia nerviosa: fisiopatología y tratamiento

Metabolic bone disease in anorexia nervosa: pathophysiology and treatment

Rocío Campos del Portillo¹ y Francisco Pita Gutiérrez²

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. España. ²Unidad de Nutrición Clínica y Dietética, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña. España

Cómo citar este trabajo

Campos del Portillo R, Pita Gutiérrez F. Enfermedad metabólica ósea en la anorexia nerviosa: fisiopatología y tratamiento.. Nutr Clin Med 2024;18(2):113-120

Palabras clave

Anorexia nerviosa, osteoporosis, amenorrea.

>>RESUMEN

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno de la conducta alimentaria que se caracteriza por una excesiva restricción alimentaria motivada por un miedo intenso a ganar peso. Tanto la desnutrición como la presencia de conductas compensatorias son las responsables de la elevada tasa de complicaciones médicas en las personas con AN. La afectación ósea en forma de una baja densidad mineral ósea es una complicación frecuente en la AN y su origen es multifactorial. La pérdida de peso secundaria a la restricción calórica da lugar a una serie de alteraciones metabólicas responsables del deterioro de la salud ósea. De entre los factores implicados, destacan la amenorrea hipotalámica funcional, la resistencia a la hormona de crecimiento, el hipercortisolismo, la hipoleptinemia y la elevación de la grelina. Es importante evaluar la calidad ósea en las personas con AN a través de una densitometría en aquellas mujeres con 6 meses o más de amenorrea y/o desnutrición grave. La ganancia de peso y el restablecimiento de los ciclos menstruales han demostrado ser la medida más eficaz para la recuperación de masa ósea en personas con AN. Además, es esencial asegurar el adecuado aporte de calcio y vitamina D. La terapia hormonal sustitutiva con estrógeno natural transdérmico asociado a un progestágeno cíclico puede considerarse en personas con AN seleccionadas.

Nutr Clin Med 2024; 18 (2): 113-120

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.2.5136

Correspondencia

Rocío Campos del Portillo
Email: rocio.cdp@gmail.com

Obra bajo Licencia Creative Commons Reconocimiento-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Más información:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Key words

Anorexia nervosa,
osteoporosis,
amenorrhea.

<<ABSTRACT

Anorexia nervosa (AN) is an eating disorder characterized by excessive dietary restriction driven by an intense fear of gaining weight. Both malnutrition and the presence of compensatory behaviors are responsible for the high rate of medical complications in these patients. Low bone mineral density is a common complication in AN and its origin is multifactorial. Weight loss secondary to caloric restriction leads to a series of metabolic alterations responsible for the deterioration of bone health. Among the implicated factors are functional hypothalamic amenorrhea, growth hormone resistance, hypercortisolism, hypoleptinemia, and elevated ghrelin levels. It is important to assess bone quality in patients with AN through densitometry in women with 6 months or more of amenorrhea and/or severe malnutrition. Weight gain and the restoration of menstrual cycles have been shown to be the most effective measures for recovering bone mass in patients with AN. Additionally, it is essential to ensure adequate intake of calcium and vitamin D. Hormone replacement therapy with transdermal natural estrogen associated with a cyclic progestogen can be considered in selected patients.

Nutr Clin Med 2024; 18 (2): 113-120

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.2.5136

>>INTRODUCCIÓN

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno de la conducta alimentaria (TCA) en el que existe una alteración de la percepción del peso y la silueta corporal, que se caracteriza por una excesiva restricción alimentaria motivada por un miedo intenso a ganar peso, y que condiciona un peso corporal significativamente bajo para la edad, sexo y estado de salud¹. Es una enfermedad psiquiátrica grave con un importante impacto orgánico y psicosocial cuyo manejo precisa de un equipo multidisciplinar con alto nivel de especialización². Desde el punto de vista médico, tanto la desnutrición como las conductas compensatorias que acontecen en la AN pueden dar lugar a numerosas complicaciones, con potencial impacto no solo en la calidad de vida, sino también en la supervivencia de aquellas personas con AN². De entre estas complicaciones, la enfermedad metabólica ósea es una de las más frecuentes. En general, este término suele hacer referencia fundamentalmente a la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en forma de osteopenia y osteoporosis. No obstante, también se han comunicado casos de otras complicaciones óseas como la osteomalacia^{3,4}.

Se ha descrito que la pérdida de DMO en mujeres con AN es de aproximadamente 2,5 % anual⁵. La prevalencia de una DMO disminuida en personas con AN difiere según los estudios, con fre-

cuencias variables del 39-52 %^{2,6}. Guinhut *et al.* analizaron la prevalencia en personas con AN gravemente desnutridas (índice de masa corporal [IMC] medio de 12,2 kg/m²) y objetivaron alteraciones densitométricas en más del 80 % de las mujeres, donde el 46 % presentaba criterios de osteoporosis y el 40 % de osteopenia⁷. Un 8 % tenía fractura osteoporótica⁷. En este trabajo no se constataron diferencias en la prevalencia según subtipo de AN (purgativa/restrictiva)⁷. Por otro lado, Mehler *et al.*, en su estudio en varones con TCA sobre el impacto óseo de la enfermedad, objetivan que la disminución de la DMO en hombres es aún más acusada que en mujeres con el mismo trastorno alimentario, especialmente en aquellos con AN⁸.

La importancia de esta peor salud ósea radica en el potencial riesgo de fractura. Estudios de cohortes han demostrado una mayor incidencia de fracturas en personas con AN en comparación con población general⁹. Este riesgo de fractura no solo estaría determinado por la menor DMO detectada en este colectivo, sino por una microarquitectura ósea alterada¹⁰. Los factores predictores de riesgo de fractura en AN son: un bajo IMC, una menor masa grasa y la presencia de amenorrea^{8,9}. Es interesante destacar cómo en algunos trabajos, el mayor riesgo de fractura no desaparece con la remisión del TCA, permaneciendo incrementado con respecto a la población sana⁹.

>> ETIOPATOGENIA

La integridad de la masa ósea se mantiene mediante procesos continuos de resorción y formación ósea. El desequilibrio de estos procesos conduce a la pérdida de DMO: osteopenia y osteoporosis. Además, la adquisición de un adecuado pico máximo de masa ósea en jóvenes es crucial para retrasar e impedir el desarrollo de una eventual osteoporosis en el adulto¹¹. La adquisición de la masa ósea máxima coincide en el tiempo con la mayor vulnerabilidad para padecer AN; de ahí, que las mujeres con AN iniciada en la adolescencia tengan una menor DMO en comparación con aquellas que debutaron en la edad adulta¹⁰.

La AN puede impactar de forma negativa en la salud ósea por múltiples mecanismos, ya que la disminución de la DMO en este colectivo es multifactorial (figura 1). Algunos de los factores de riesgo comunicados con mayor impacto en la aparición de osteoporosis en la AN son: la gravedad de la desnutrición (menor IMC), una menor

masa grasa y la presencia de amenorrea^{7,12}. La mayor duración de la enfermedad se ha identificado como factor de riesgo en algunos trabajos^{7,8,13}, pero no en todos¹².

Desde el punto de vista fisiopatológico, la pérdida de peso secundaria a la restricción calórica en la AN conduce a una serie de alteraciones metabólicas con potencial impacto negativo en la salud ósea, como son: la amenorrea, la resistencia a la hormona de crecimiento, el hipercortisolismo, la hipoleptinemia y la resistencia a la grelina, entre otras^{6,12}. La amenorrea hipotalámica funcional ocurre de forma frecuente en la AN, en alrededor del 68-89 % de las mujeres con AN². De hecho, tiempo atrás era considerado un criterio diagnóstico de esta entidad. Se ha sugerido que la pérdida de peso en un 10-15 % por debajo del peso ideal interrumpe la menstruación en la mayoría de las mujeres⁶. Los estrógenos, en última instancia, inhiben la formación de osteoclastos y la resorción ósea¹¹. Por tanto, el hipoestrogenismo resultante de la amenorrea hipotalámica funcional da lugar

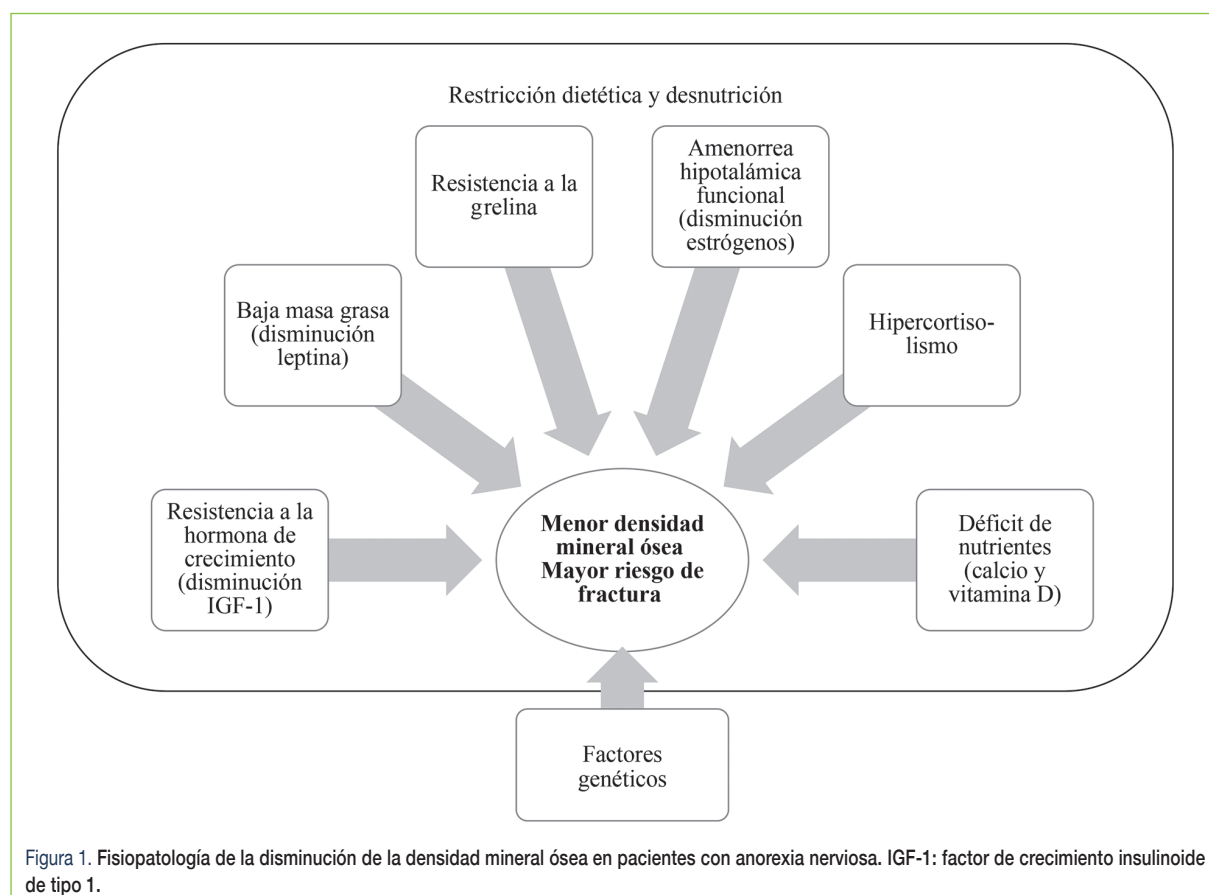


Figura 1. Fisiopatología de la disminución de la densidad mineral ósea en pacientes con anorexia nerviosa. IGF-1: factor de crecimiento insulinoide de tipo 1.

a una mayor resorción ósea¹². Es probable que el déficit estrogénico impacte especialmente en el hueso trabecular, más fácilmente detectable en la columna lumbar; en comparación con la afectación del hueso cortical, que se evidencia en la menor DMO en la cadera y el fémur¹². La instauración más temprana y una mayor duración de la amenorrea son factores de riesgo para una menor DMO en estas mujeres. No obstante, el déficit estrogénico no es capaz de explicar por sí solo la gravedad de la pérdida ósea en la AN¹². La recuperación de los ciclos menstruales en mujeres con AN es un predictor de mejoría de la DMO. Y, a su vez, la recuperación de la masa grasa se ha mostrado como un buen predictor de la mejoría de la densidad ósea¹³. No obstante, la sensibilidad individual para la restauración de la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropinas es variable dependiendo de los individuos¹⁴. Según algunos autores, es necesario mantener la recuperación ponderal al menos 6-12 meses para conseguir la recuperación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal¹⁴. A pesar de la recuperación del peso corporal, hasta un 15 % de las mujeres con AN no conseguirá recuperar la menstruación¹⁴, debiendo tener en cuenta otras causas como la persistencia de la psicopatología del TCA, importante estrés emocional o ejercicio excesivo^{10,14}.

La leptina es una hormona producida en el tejido adiposo y tiene efectos sobre el hueso. La menor secreción de leptina objetivada en la AN, consecuencia de la pérdida de masa grasa¹⁴, tendría un efecto inhibitorio sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal a través de la disminución de la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropinas¹³.

El aumento de los niveles de cortisol en la AN también se considera implicado en la amenorrea hipotalámica funcional¹⁴. Hasta un tercio de las mujeres con AN presenta hipercortisolismo, entendido como aumento del cortisol libre urinario, inadecuada supresión tras dexametasona y/o elevación del cortisol nocturno¹⁴. Existe correlación entre la hipercortisolemia y el menor IMC y la baja masa grasa¹⁴. El hipercortisolismo presenta un efecto perjudicial sobre la DMO al inhibir la proliferación de osteoblastos y, por tanto, la formación de hueso. Además, su presencia, parece ser un predictor de mayor ganancia

de masa grasa a nivel troncular con la recuperación ponderal¹⁴.

Otro factor endocrino que puede contribuir a la menor DMO es la resistencia a la hormona de crecimiento con niveles disminuidos de factor de crecimiento insulinoide de tipo 1, que se debe a la desnutrición, al aumento de los niveles de grelina y a niveles de insulina disminuidos¹⁴.

La grelina es una hormona orexígena con capacidad de inhibir las gonadotropinas y estimular la secreción de hormona de crecimiento y corticotropina¹⁴. Está descrito un aumento de los niveles de grelina en mujeres con AN¹⁴ y se ha relacionado con una menor DMO. Otras hormonas como la oxitocina, la adiponectina y el péptido YY también se han relacionado con la salud ósea de las mujeres con AN.

El aporte de cantidades suficientes de calcio y vitamina D en la infancia y la adolescencia tiene un papel importante en la calidad del tejido óseo¹¹. La vitamina D contribuye a una adecuada mineralización ósea al aumentar la absorción de calcio intestinal, reducir el hiperparatiroidismo secundario y disminuir la resorción ósea¹¹. Varios estudios han correlacionado que el déficit de vitamina D se asocia a una menor DMO^{15,16}. Respecto al calcio, un aporte deficiente durante la adquisición del pico de masa ósea máximo puede contribuir a un mayor riesgo de osteoporosis en la edad adulta. En un trabajo cuyo objetivo fue analizar la relación entre la DMO y el consumo de productos lácteos, los hábitos dietéticos, el sedentarismo y el nivel de actividad física en 115 varones de 14 a 17 años, se objetivó que una ingesta adecuada de calcio, proteínas, vitamina D y fósforo, afectan de forma positiva a la mineralización ósea¹⁷. Ingestas de calcio menores a 600 mg/día se han establecido como críticas para una menor DMO en personas con AN¹⁴.

Respecto al ejercicio, su impacto sobre la salud ósea es complejo y varía según la intensidad del ejercicio, la carga mecánica y la presencia de enfermedad¹⁰. En general, la realización de actividad física en niños y adolescentes se asocia a una mejor densidad ósea¹⁷. No obstante, los efectos del ejercicio físico en personas con AN son controvertidos. Según el estudio de Waugh *et al.*, el ejercicio moderado realizado durante la fase activa de la enfermedad se relacionó con una

peor DMO; mientras que la actividad física de carga en aquellas mujeres con AN en recuperación de su TCA (definido como IMC > 18 kg/m² y recuperación de los ciclos menstruales) condujo a un aumento de la DMO¹⁸.

Por último, la coexistencia de otras enfermedades crónicas, infecciones o fármacos (como determinados antidepresivos) podría contribuir en algunas personas con AN a una peor calidad ósea¹⁰.

>>DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la disminución de la DMO en personas con AN se realiza del mismo modo y criterios que en personas sin AN como en las mujeres posmenopáusicas, en varones y en la osteoporosis por glucocorticoides¹⁹ (tabla I). La prueba más útil es la absorciometría dual de rayos X, también denominada densitometría ósea, manteniendo los criterios diagnósticos de osteoporosis en adultos propuestos por la Organización Mundial de la Salud: se considera osteopenia un valor *T-score* menor que -1 y mayor que -2,49, y osteoporosis corresponde a un valor de *T-score* igual o inferior a -2,5, si bien en mujeres jóvenes y mujeres premenopáusicas se debe interpretar la DMO según el *Z-score*²⁰. En el caso de niños, el diagnóstico de osteoporosis infantil se basa en la presencia de fracturas por fragilidad (tabla I). Según los protocolos de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica, basándose en las directrices de la Interna-

tional Society of Clinical Densitometry de 2019, se consideran dos posibles condiciones para el diagnóstico de osteoporosis infantil: 1) presencia de una o más fracturas vertebrales en ausencia de enfermedad local o traumatismo de elevada energía; 2) un *Z-score* de DMO o contenido mineral óseo inferior a -2 (ajustado a la talla en caso de niños con talla inferior al percentil 3) asociado a una historia de fracturas clínicamente significativas (dos o más fracturas de huesos largos por debajo de los 10 años, o tres o más fracturas de huesos largos por debajo de los 19 años)²¹. No está indicada la determinación de los niveles de telopéptido urinario de colágeno, ya que se puede tomar la decisión de tratar la osteoporosis basándose en los resultados de la absorciometría dual de rayos X²².

No existe un acuerdo sobre cuándo solicitar la densitometría para determinar la DMO en personas con AN. En general, se sugiere su realización cuando exista desnutrición grave o amenorrea de 6 o más meses de evolución, con una reevaluación individualizada considerando un intervalo de 1-2 años², si bien habría que plantearse solicitarla tras 1 año en niños o adolescentes con AN y bajo peso, o tras 2 años en adultos con TCA y bajo peso²⁰.

Además de la importancia de la confirmación del diagnóstico de baja DMO para establecer el plan terapéutico adecuado, esta información puede motivar a personas con AN para intentar una recuperación ponderal por ser la inicial

TABLA I. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD ÓSEA EN PACIENTES CON ANOREXIA NERVIOSA

Adultos
Realización de DXA: <i>T-score</i>
Osteopenia: $-2,49 < T\text{-score} < -1$
Osteoporosis: $T\text{-score} \leq -2,5$
Niños y adolescentes
Osteoporosis: presencia de fracturas por fragilidad, con dos posibles condiciones:
a) Presencia de una o más fracturas vertebrales en ausencia de enfermedad local o traumatismo de elevada energía
b) <i>Z-score</i> de DMO o CMO < -2, asociado a una historia de fracturas clínicamente significativas:
– 2 o más fracturas de huesos largos en menores de 10 años
– 3 o más fracturas de huesos largos en menores de 19 años

CMO: contenido mineral óseo; DMO: densidad mineral ósea; DXA: absorciometría dual de rayos X.

y principal medida terapéutica, pese a que esta recuperación ponderal no siempre sea capaz de revertir la baja DMO¹⁴.

Por otro lado, es importante la valoración de otros factores de riesgo, como los antecedentes familiares, la historia ginecológica, el abuso de tabaco y alcohol o el empleo de medicación con efecto en el metabolismo óseo (como los glucocorticoides). También es importante descartar otras causas de amenorrea que no sea la amenorrea hipotalámica asociada a la AN. En el caso de grave disminución de la DMO, habría que descartar otras causas secundarias de osteoporosis, como la enfermedad celíaca o el hiperparatiroidismo primario.

>> TRATAMIENTO

El tratamiento de la baja DMO en la AN tiene como base la rehabilitación nutricional para conseguir una recuperación ponderal de modo sostenido y el restablecimiento de los ciclos menstruales, teniendo siempre en cuenta otras causas nutricionales o endocrinológicas que puedan estar influyendo, al igual que se recomienda evitar el tabaco y el alcohol² (figura 2).

Los suplementos de calcio y vitamina D acompañan al aporte dietético de los mismos, y aunque es recomendable realizar la suplementación para asegurar un aporte adecuado, ésta no basta para mejorar la DMO¹⁴.

La realización de ejercicio físico podría ser positiva para el metabolismo óseo, aunque la recomendación debería ser individualizada y en función de la fase de recuperación de TCA, ya que en ocasiones las personas con AN realizan ejercicio físico con la intención de mantenerse en un bajo peso, retrasando el restablecimiento de los ciclos menstruales^{18,20}.

En cuanto al tratamiento farmacológico para la baja DMO en AN, la eficacia, evidencia y disponibilidad son limitadas:

- a) Estrógenos: no se recomienda el empleo de estrógenos orales por el efecto que producen en la supresión de la secreción hepática de factor de crecimiento insulinoide de tipo 1. Por esto, no se aconsejan los anticonceptivos hormonales orales como tratamiento para prevención o recuperación de la baja DMO. Sin embargo, el tratamiento con estradiol transdérmico puede mejorar la DMO, recomendando añadir un progestágeno, sobre todo si ha superado el período de 6-12 meses de amenorrea, aunque haya recuperado peso². Esto se recomienda en base a distintos estudios realizados en adolescentes y mujeres jóvenes con 100 µg de 17-beta-estradiol transdérmico y progesterona micronizada cíclica^{23,24}. Si bien no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados con tratamiento estrogénico en mujeres adultas, existe un estudio prospectivo con estrógeno transdérmico en mujeres adultas

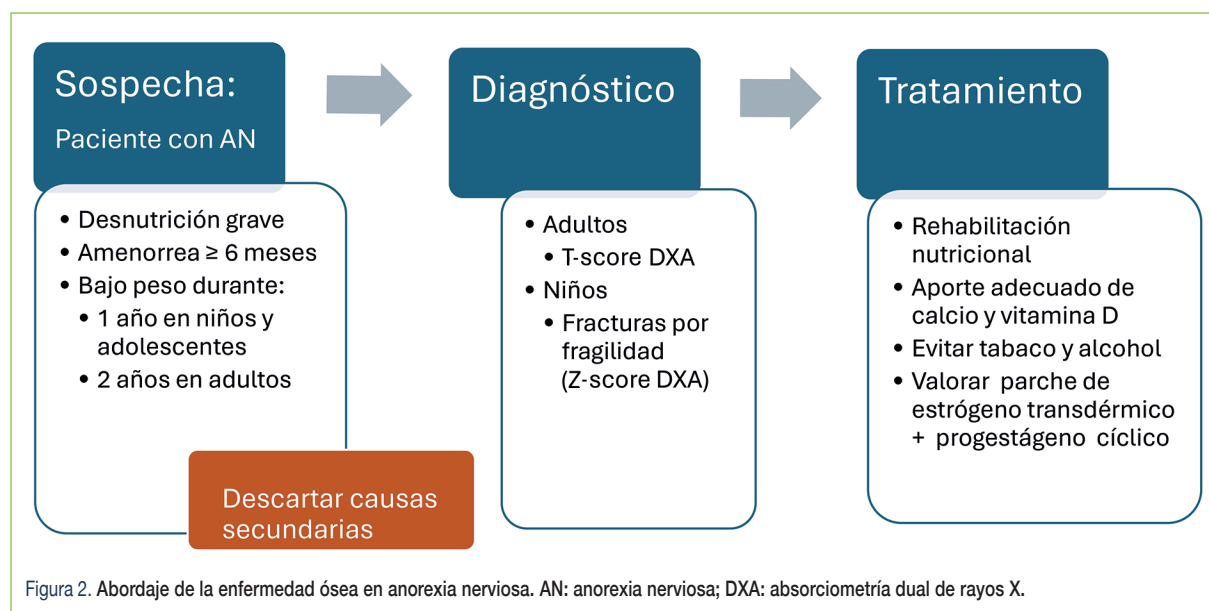


Figura 2. Abordaje de la enfermedad ósea en anorexia nerviosa. AN: anorexia nerviosa; DXA: absorciometría dual de rayos X.

con AN que evidencia mejoría de la DMO en columna lumbar a los 6 meses, si bien los resultados son de 11 mujeres sin grupo control, con una dosis de estrógeno inferior a la de adolescentes²⁵. Pese a esto, se sugiere considerar el uso a corto plazo de estradiol con progesterona oral cíclica en adolescentes y mujeres con amenorrea hipotalámica si los ciclos menstruales no se han restablecido después de 6 a 12 meses de rehabilitación nutricional en personas con AN con DMO baja, independientemente de la recuperación ponderal²⁶.

- b) Bisfosfonatos: pese a que existen estudios en los que el risedronato suprime la resorción ósea incrementando la DMO en cadera y vértebras, los bisfosfonatos no han demostrado aumentar la DMO en mujeres adolescentes con AN, además del potencial riesgo sobre el embarazo en mujeres premenopáusicas, dada su larga vida media y su paso a través de la placenta¹⁴.
- c) Teriparatida: aún no está aclarado el papel en la baja DMO de la AN, ni su seguridad en personas jóvenes. Algún estudio muestra mejoría²⁷, y también se sugiere su empleo a corto plazo en casos raros de amenorrea hipotalámica con muy baja DMO y retraso en la consolidación de fracturas²⁶.
- d) Denosumab: existe alguna experiencia con tratamiento durante 12 meses, en la que se consiguió reducir marcadores de remodelación ósea e incrementar la DMO vertebral²⁸.
- e) Andrógenos: no se recomienda el tratamiento con andrógenos en las mujeres con AN²⁰. En

cuanto al empleo en varones, pese a que se ha demostrado que la testosterona aumenta la DMO en hombres mayores con osteoporosis y hombres jóvenes con hipogonadismo²⁹, hasta el momento no se han realizado ensayos clínicos de tratamiento con testosterona en varones adolescentes y hombres con AN¹⁴.

>>CONCLUSIONES

La disminución de la DMO en mujeres con AN es frecuente, afectando al 39-52 % de los casos. Se considera una complicación de origen multifactorial, donde la pérdida de peso secundaria a la restricción calórica conduce a una serie de alteraciones metabólicas con potencial impacto negativo en la salud ósea (amenorrea, resistencia a la hormona de crecimiento, hipercortisolismo, hipoleptinemia y elevación de grelina). Por ello, se debe evaluar la calidad ósea a través de una densitometría en aquellas mujeres con AN con 6 meses o más de amenorrea y/o desnutrición grave. La ganancia de peso y el restablecimiento de los ciclos menstruales son la medida más eficaz para frenar la pérdida de masa ósea en personas con AN. Se debe asegurar el adecuado aporte de calcio y vitamina D. La terapia hormonal sustitutiva con estrógeno natural transdérmico asociado a un progestágeno cíclico puede considerarse en personas con AN seleccionadas.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con este artículo.

>>BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5.^a ed. American Psychiatric Pub; 2013.
2. Campos Del Portillo R, Palma Milla S, Matía Martín P, Loria-Kohen V, Martínez Olmos MÁ, Mories Álvarez MT, et al. Consenso del grupo de trabajo de los trastornos de la conducta alimentaria de SENPE (GTCA-SENPE). Evaluación y tratamiento médico-nutricional en la anorexia nerviosa. Actualización 2023. *Nutr Hosp*. 2024;41(1):1-60.
3. Koda R, Miyazaki S, Iino N, Sato Y, Hirano K, Sunami E, et al. Vitamin D Deficiency-induced Osteomalacia in a Patient with Anorexia Nervosa. *Intern Med*. 2021;60(11):1731.
4. Watanabe D, Hotta M, Ichihara A. Osteomalacia, Severe Thoracic Deformities and Respiratory Failure in a Young Woman with Anorexia Nervosa. *Intern Med*. 2015;54(8):929-34.
5. Miller KK, Lee EE, Lawson EA, Misra M, Minihan J, Grinspoon SK, et al. Determinants of Skeletal Loss and Recovery in Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2931.
6. Cass K, McGuire C, Bjork I, Sobotka N, Walsh K, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa. *Psychosomatics*. 2020;61(6):625-31.

7. Guinhut M, Melchior JC, Godart N, Hanachi M. Extremely severe anorexia nervosa: Hospital course of 354 adult patients in a clinical nutrition-eating disorders-unit. *Clin Nutr.* 2021;40(4):1954-65.
8. Mehler PS, Sabel AL, Watson T, Andersen AE. High risk of osteoporosis in male patients with eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2008;41(7):666-72.
9. Frølich J, Winkler LA, Abrahamsen B, Bilenberg N, Hermann AP, Støvring RK. Fractures in women with eating disorders—Incidence, predictive factors, and the impact of disease remission: Cohort study with background population controls. *Int J Eat Disord.* 2020;53(7):1080-7.
10. Indirli R, Lanzi V, Mantovani G, Arosio M, Ferrante E. Bone health in functional hypothalamic amenorrhea: What the endocrinologist needs to know. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13.
11. Akhilarova K, Khusainova R, Minniakhmetov I, Mokrysheva N, Tyurin A. Peak Bone Mass Formation: Modern View of the Problem. *Biomedicines.* 2023;11(11).
12. Lopes MP, Robinson L, Stubbs B, Dos Santos Alvarenga M, Araújo Martini L, Campbell IC, et al. Associations between bone mineral density, body composition and amenorrhoea in females with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Eat Disord.* 2022;10(1):173.
13. Achamrah N, Coëffier M, Jésus P, Charles J, Rimbart A, Déchelotte P, et al. Bone Mineral Density after Weight Gain in 160 Patients with Anorexia Nervosa. *Front Nutr.* 2017;4:29.
14. Haines MS. Endocrine complications of anorexia nervosa. *J Eat Disord.* 2023;11(1):24.
15. Gatti D, El Ghoch M, Viapiana O, Ruocco A, Chignola E, Rossini M, et al. Strong relationship between vitamin D status and bone mineral density in anorexia nervosa. *Bone.* 2015;78:212-5.
16. Schorr M, Drabkin A, Rothman MS, Meenaghan E, Lashen GT, Mascolo M, et al. Bone mineral density and estimated hip strength in men with anorexia nervosa, atypical anorexia nervosa and avoidant/restrictive food intake disorder. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(6):789.
17. Kopiczko A, Czapla M, Juárez-Vela R, Ross C, Uchmanowicz B. Dairy product consumption, eating habits, sedentary behaviour and physical activity association with bone mineral density among adolescent boys: a cross-sectional observational study. *BMC Pediatr.* 2024;24(1).
18. Waugh EJ, Woodside DB, Beaton DE, Coti P, Hawker GA. Effects of exercise on bone mass in young women with anorexia nervosa. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(5):755-63.
19. Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusicas, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2022;14(1):13-33.
20. Palma Milla S, Campos del Portillo R, Loria Kohen V. Nutrición en los trastornos de la conducta alimentaria. En: Gil Á, editor. *Tratado de Nutrición.* 4.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2024; p. 517-51.
21. Galindo Zavala R, Núñez Cuadros E, Díaz-Cordovés Rego G. Estados de baja mineralización ósea. Osteoporosis infantil. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2020;2:335-48.
22. Cost J, Krantz MJ, Mehler PS. Medical complications of anorexia nervosa. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(6):361-6.
23. Misra M, Katzman D, Miller KK, Mendes N, Snelgrove D, Russell M, et al. Physiologic Estrogen Replacement Increases Bone Density in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2430.
24. Singhal V, Nimmala S, Slattery M, Eddy KT, Miller KK, Klibanski A, et al. Physiologic Transdermal Estradiol Replacement Mimics Effects of Endogenous Estrogen on Bone Outcomes in Hypoestrogenic Women with Anorexia Nervosa. *Nutrients.* 2022;14(13).
25. Resulaj M, Polineni S, Meenaghan E, Eddy K, Lee H, Fazeli PK. Transdermal Estrogen in Women With Anorexia Nervosa: An Exploratory Pilot Study. *JBMR Plus.* 2020;4(1).
26. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1413-39.
27. Fazeli PK, Wang IS, Miller KK, Herzog DB, Misra M, Lee H, et al. Teriparatide Increases Bone Formation and Bone Mineral Density in Adult Women With Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1322.
28. Haines MS, Kimball A, Meenaghan E, Santoso K, Colling C, Singhal V, et al. Denosumab increases spine bone density in women with anorexia nervosa: a randomized clinical trial. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(5):697-708.
29. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Cauley JA, Ensrud KE, et al. Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177(4):471-9.