

En el reciente cambio de Mesa Directiva del Consejo Mexicano de Medicina Interna, el 19 de febrero pasado, se hicieron reflexiones muy interesantes, y aprovecharé este espacio para comentarlas y hacer algunas otras que pueden resultar complementarias.

El Dr. Dionicio Galarza culminó, junto con el resto de sus colaboradores, el periodo en que estuvo al frente de la dirección del Consejo, fue un periodo fructífero en el que se realizaron de manera impecable las evaluaciones para certificar a los internistas que se sometieron al reto que significa el examen.

El Dr. Galarza comentó entre otras situaciones un nuevo acercamiento con el Board of Internal Medicine e hizo comparaciones entre las organizaciones mexicana y estadounidense, llamó mucho la atención, cuando menos a mí, la paradoja que existe, la organización americana cuenta con un enorme presupuesto gubernamental, cientos de empleados, y un staff de expertos perfectamente establecido y dedicado en exclusiva a las labores de observar, dirigir, criticar, evaluar y certificar el desarrollo de la Medicina Interna en Estados Unidos; mientras en México estas mismas labores se desarrollan sin presupuesto y por un grupo de internistas que gratuitamente dedican parte de su tiempo en aras de la mejoría de la Medicina Interna mexicana; quizá fue por esto que se comentó que el periodo de consejero titular, nueve años, resulta excesivamente largo.

Nos llenó de orgullo enterarnos que el Dr. Dionicio Galarza fue invitado para escribir un prólogo para la versión en español del Cecil, célebre Tratado de Medicina Interna; que las editoriales y los internistas americanos seleccionen a un internista mexicano para prologar una obra tan destacada, difundida y celebrada habla muy bien del internista seleccionado y de la Medicina Interna en México.

Asistimos como invitados varios de los expresidentes del consejo, un gran grupo de Consejeros Eméritos y Consejeros Titulares; el representante del Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades en Medicina de la Academia Nacional de Medicina y la Academia Mexicana de Cirugía, fue el destacado internista Dr. Enrique Wolpert, y sobre todo más de un centenar de internistas recientemente certificados que recibieron su diploma, orgullosos por haber superado la prueba que el examen de certificación significa.

Pronto hará 32 años que el Consejo entregó los primeros diplomas obtenidos mediante examen de certificación al grupo que inicialmente se sometió al examen.

Estos más de 30 años de impecable función se deben a muchas circunstancias. Resalto que a lo largo de estos años el Consejo ha recibido muy pocas críticas, nunca por falta de honestidad. Muy al principio algún internista desorientado, criticó a quienes formaron el Consejo y no les daban el valor para constituirse como certificadores. Ocasionalmente el Consejo ha sido criticado por las cuotas que se tienen que cubrir para el examen de certificación o para obtener la recertificación, sin analizar que los ingresos del Consejo sólo están constituidos por este concepto y apenas son suficientes para cubrir sus necesidades; en más de una ocasión los miembros de la Mesa Directiva han tenido que hacer aportaciones personales para salir de un apuro.

Para el impecable funcionamiento del Consejo se han reunido varias circunstancias entre las que destaco, su sólida instauración, la selección estricta de los Consejeros, el amplio compromiso que estos han adquirido con su designación y su periódica renovación, el paso a Consejero Emérito significa una gran distinción, pero también la desvinculación con el funcionamiento del Consejo, aunque se conserva la posibilidad de observación y crítica con su desarrollo, que por cierto también tienen todos los internistas certificados.

Recién fundada la Asociación de Medicina Interna de México, se dio a la tarea de fundar un organismo que

evaluara el desarrollo de la especialidad y sobre todo el ejercicio de los especialistas. Se tomó como un compromiso ante la sociedad que los pares certificaran la calidad de los especialistas que se encargarán de las labores de prevención y atención inherentes a la especialidad.

Se tomaron decisiones que el tiempo ha determinado como acertadas. Se certificó como fundadores a sólo un pequeño grupo de internistas, todos ellos muy distinguidos, de donde salió el grupo organizador de Consejo. El Consejo se dirigió fundamentalmente a evaluar la calidad de los internistas que ejercían o ejercerían como especialistas y pronto un grupo amplio se sometió a la prueba lo cual significó una muestra de confianza mutua.

Han resultado muy importantes las labores que el Consejo ha desarrollado para establecer el perfil del internista y el campo de ejercicio del especialista mexicano. Este trabajo es permanentemente actualizado, labor en la que han participado todas y cada una de las mesas directivas, lo mismo que en la actualización de los conocimientos que deben ser evaluados y la manera de hacerlo; todo esto significa un trabajo intenso al que se comprometen los consejeros al ser elegidos y que hasta ahora se ha cumplido ampliamente.

El Consejo significa un gran compromiso de cara a la sociedad, al buscar que los médicos tengan una preparación

suficiente para atender sus necesidades. Ser consejero es un gran compromiso, evaluar a los pares de manera justa, útil y segura es un gran reto. No es menor la responsabilidad y generosidad que se tiene al someterse a una evaluación por un comité establecido y comprobar las capacidades para ejercer. No son muchas las profesiones que realizan estas acciones y mucho menos que lo hacen periódicamente, al recertificarse, y comprobar estas capacidades a lo largo del tiempo. Debe ser un motivo de orgullo de los internistas mexicanos y en general de todos los especialistas en México.

Por supuesto que hay tareas pendientes, entre otras lograr un mayor porcentaje de recertificación entre los internistas mexicanos, lograr un mayor reconocimiento tanto social como oficial para la certificación y la recertificación, lograr incorporar la tecnología para conseguir una evaluación más justa y objetiva, entre otras; además de conservar la imagen impecable que el Consejo Mexicano de Medicina Interna ha desarrollado a través del tiempo. Estamos seguros que los Consejeros Titulares y la nueva Mesa Directiva encabezada por el Dr. Jorge Alberto Castañón lo conseguirán. Estoy seguro de su compromiso y les deseo mucho éxito.

Manuel Ramiro H.
Editor



Utilidad de los criterios del NCEP y la FID del síndrome metabólico para detectar resistencia a la insulina evaluada por QUICKI

Jesús Ricardo González González, * Jaime Carranza Madrigal**

RESUMEN

Introducción: el síndrome metabólico (SM) es un problema de salud pública que aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares (ECV) y de diabetes mellitus (DM). Se han propuesto criterios clínicos para detectarlo como indicadores de la resistencia a la insulina (RI). En nuestro medio no se han contrastado estos criterios con mediciones de RI, por lo que desconocemos su verdadera utilidad.

Objetivo: Determinar la utilidad de los criterios clínicos del SM para detectar RI utilizando el Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI).

Método: se detectaron los pacientes con SM de acuerdo a los criterios del NCEP y de la FID, se les calculó el QUICKI = $1/((\log \text{ insulina de ayuno}) + (\log \text{ glucosa en ayuno}))$, se consideraron niveles de RI un valor de QUICKI < 0.357. Se calculó sensibilidad (S) por la fórmula: $S = VP/(VP+FP)$, la especificidad (E) por la fórmula: $E = VN/(VN+FN)$, el valor predictivo positivo: $VPP = VP/(VP+VN)$, el valor predictivo negativo: $VPN = FN/(FP+FN)$. Se calculó exactitud por la fórmula: $EXACTITUD (EX) = (VP+FN)/(VP+VN+FP+FN)$. Se consideraron positivos los pacientes que cumplieron criterios del SM y positivo para la prueba de referencia los valores de QUICKI < 0.357.

Resultados: S: 70% NCEP, 69% FID; E: 67% NCEP, 73% FID; VPP: 90% NCEP, 92% FID; VPN: 33% NCEP, 35% FID.

Conclusiones: no existen diferencias entre los criterios del NCEP y la FID. La sensibilidad y el VPP son superiores a la especificidad y el VPN. Es necesario realizar el cálculo del QUICKI, especialmente cuando los criterios clínicos son negativos, ya que esto no descarta que los pacientes tengan RI.

Palabras Clave: especificidad, QUICKI, resistencia a la insulina, sensibilidad, síndrome metabólico.

ABSTRACT

Background: Metabolic syndrome (SM) is public health problem that increases the risk of cardiovascular events (ECV) and diabetes mellitus (DM). There are several clinical approaches to detect SM as indicators from the resistance to the insulin (RI). In our means these approaches have not been contrasted with measurements of RI, for what we ignore its true utility.

Objective: To determine the utility of the clinical approaches of the SM to detect RI using the Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI).

Method: The patients were detected with SM according to criteria of the NCEP and of the FID, they were calculated the QUICKI = $1/((\log \text{ fasting insulin}) + (\log \text{ fasting glucose}))$. Sensibility (S) was calculated with the formula: $S = VP/(VP+FP)$, the specificity (SP) with the formula: $SP = VN/(VN+FN)$, the positive predictive value: $VPP = VP/(VP+VN)$, the negative predictive value: $VPN = FN/(FP+FN)$, accuracy (A) was calculated by the formula: $A = (VP+FN)/(VP+VN+FP+FN)$. They were considered positive the patients that completed approaches of the SM and positive for the reference test the values of QUICKI < 0.357.

Results: S: 70% NCEP, 69% FID; E: 67% NCEP, 73% FID; VPP: 90% NCEP, 92% FID; VPN: 33% NCEP, 35% FID.

Conclusions: Differences don't exist between the criteria of the NCEP and the FID. The sensibility, and the VPP are superior to the specificity and the VPN. It is necessary to carry out the calculation of the QUICKI, especially when the clinical approaches are negative, since this doesn't discard that the patients have RI.

* Médico pasante en servicio social de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez.

** Clínica cardiometabólica de la Clínica Médica Universitaria de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Padre Lloreda 434-1, Centro, CP 58000, Morelia, Michoacán, México.

Correo electrónico: jcmavocat@yahoo.com.mx
Recibido: agosto, 2008. Aceptado: noviembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: González GJR, Carranza MJ, Castro SCJ. Utilidad de los criterios del NCEP y la FID del síndrome metabólico para detectar resistencia a la insulina evaluada por QUICKI. Med Int Mex 2009;25(2):95-100.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El síndrome metabólico es un problema epidemiológico mundial, y nuestro país no es la excepción, porque constituye uno de los principales problemas de salud pública.¹ La resistencia a la insulina es uno de los elementos fisiopatogénicos más importantes del síndrome metabólico que se asocia a otras enfermedades, como la diabetes mellitus tipo 2 y los eventos cardiovasculares. Los métodos para el diagnóstico de resistencia a la insulina más precisos son el Clamp² y el modelo mínimo,³ ambos son complejos, invasores, costosos y requieren de la infraestructura necesaria para la toma, manejo, almacenamiento y determinación de muestras biológicas; por lo tanto, son poco útiles en la práctica clínica y en estudios epidemiológicos. Otras opciones con buena exactitud respecto a la prueba de referencia, que es el clamp, son los modelos matemáticos de cálculo de resistencia a la insulina, como el Homeostasis Method Assesment (HOMA)⁴ y el Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI).⁵

Los criterios clínicos para el diagnóstico de síndrome metabólico más utilizados son los del National Cholesterol Education Program (NCEP)⁶ y de la Federación Internacional de Diabetes (FID);⁷ sin embargo, en nuestro país no existen estudios para determinar cuál es la utilidad de estos criterios clínicos para identificar resistencia a la insulina medida por QUICKI. Por lo tanto, se desarrolló este estudio con el objetivo de evaluar la utilidad de los criterios clínicos de síndrome metabólico del NCEP y la FID para detectar resistencia a la insulina determinada por el método QUICKI.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de los expedientes de los pacientes que acudieron a la Clínica Cardiometabólica de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, del 1 de enero al 31 de diciembre del 2006. Se registraron el sexo, la edad, el peso, la talla, el perímetro abdominal, la presión arterial, glucosa plasmática en ayuno, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), triglicéridos e insulina en ayuno cuantificada por el método de enzimoimmunoanálisis en micropartículas.

Se consideraron con síndrome metabólico por el NCEP los pacientes que tuvieron, por lo menos, tres de los cri-

terios siguientes: perímetro abdominal ≥ 90 cm para los hombres y ≥ 80 cm para las mujeres, glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dL, TG ≥ 150 mg/dL, PA $\geq 130/85$ mmHg y C-HDL ≤ 50 mg/dL para las mujeres y ≤ 40 mg/dL para los hombres. Por los criterios de la FID se consideró obligatorio tener aumentado el perímetro abdominal, más por lo menos dos de los otros elementos.

El QUICKI se calculó mediante la fórmula:

$$\text{QUICKI} = 1 / ((\log \text{ insulina de ayuno}) + (\log \text{ glucosa en ayuno}))$$

Se consideró resistencia a la insulina un valor de QUICKI < 0.357 .

Se consideraron verdaderos positivos los casos con síndrome metabólico por los criterios del NCEP o la FID y con resistencia a la insulina por QUICKI.

Falsos positivos fueron los pacientes con síndrome metabólico por los criterios del NCEP o la FID y sin resistencia a la insulina por QUICKI.

Se consideraron falsos negativos los sujetos que no tenían los criterios de síndrome metabólico del NCEP o de la FID pero sí resistencia a la insulina por QUICKI.

Verdaderos negativos fueron los pacientes que no cumplieron los criterios de síndrome metabólico del NCEP o de la FID y que tampoco tuvieron resistencia a la insulina medida por QUICKI.

Se determinaron la sensibilidad (S), es decir la probabilidad de tener resistencia a la insulina en caso de tener síndrome metabólico mediante la fórmula: $VP/(VP+FN)$; especificidad (E), considerada la probabilidad de no tener resistencia a la insulina si no se tenían los criterios del síndrome metabólico, mediante la fórmula: $VN/(FP+VN)$, el valor predictivo positivo (VPP), es decir la probabilidad de tener resistencia a la insulina, si existían los criterios del síndrome metabólico con la fórmula: $VP/(VP+FP)$; y el valor predictivo negativo (VPN), como la probabilidad de no tener resistencia a la insulina, si no se tenían los criterios del síndrome metabólico, con la fórmula: $VN/(FN+VN)$.

Análisis estadístico. Se realizó estadística descriptiva con pruebas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación y error estándar, rango). Se describieron las frecuencias de manera absoluta y relativa. Se hicieron mediciones de asociación mediante razón de momios de prevalencia entre los casos de síndrome metabólico y los de resistencia a la insulina; y se determinó el intervalo de confianza del 95% mediante el cálculo del logaritmo natural de la razón de momios de prevalencia ± 1.96 . Se

obtuvo el coeficiente de correlación Producto-Momento de Pearson entre los diversos componentes del síndrome metabólico y los valores del QUICKI.

El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética en la Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez.

RESULTADOS

Se revisaron 626 expedientes, de los cuales 250 cumplieron con todas las evaluaciones requeridas, de ellos 160 (64%) correspondían a mujeres y 90 (36%) a hombres. Con una edad promedio de 54 ± 14.3 (desviación estándar) años y un índice de masa corporal de 28.8 ± 4.9 kg/m², con 78.4% de pacientes con valores ≥ 25 , es decir con sobrepeso u obesidad. En el cuadro 1 se muestran las características de los componentes del síndrome metabólico en la población estudiada, 215 pacientes (86%) tenían perímetro de cintura por arriba del criterio de obesidad abdominal, en 67.6% había presión arterial por encima de los límites considerados criterio del síndrome metabólico, 109 pacientes (43.6%) tuvieron valores de C-HDL bajos, 130 (52%) concentraciones de TG ≥ 150 mg/dL; finalmente en 118 sujetos (47.2%) tuvieron glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dL.

Cuadro 1. Valores de los componentes del síndrome metabólico en la población estudiada

Componente	Mínimo	Máximo	Media	DE
PA (cm)	66	131	96.15	11.35
PAS (mmHg)	92.7	192.5	133.7	17.6
PAD (mmHg)	54.2	121.1	77.1	10
C-HDL (mg/dL)	25	108	49.5	12.45
TG (mg/dL)	30	863	177.15	115.25
GA (mg/dL)	70	392	96.7	49.85

DE = desviación estándar, PA = perímetro abdominal, PAS = presión arterial sistólica, PAD = presión arterial diastólica, C-HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad, TG = triglicéridos, GA = glucosa en ayuno.

Se encontraron 158 pacientes (63.2%) con síndrome metabólico de acuerdo con el NCEP, mientras que con los criterios de la FID se encontraron 153 sujetos, para 61.2% que cumplieron los requisitos. Al calcular el QUICKI se encontró que 204 casos (81.6%) tuvieron valores < 0.357 ; es decir de resistencia a la insulina.

Al utilizar los criterios del NCEP se encontraron 143 casos VP, 15 FP, 61 FN y 31 VN. Cuando se usaron los de la FID, hubo 141 VP, 12 FP, 63 FN y 34 VN.

En la figura 1 se muestra cuál fue la capacidad de los criterios clínicos del NCEP y la FID para detectar resistencia a la insulina, en ella se observa que la S de ambos métodos es casi la misma, mientras que la E es mayor para los criterios de la FID, el VPP alrededor del 90% y el VPN ligeramente por arriba del 30% es muy similar para ambos criterios.

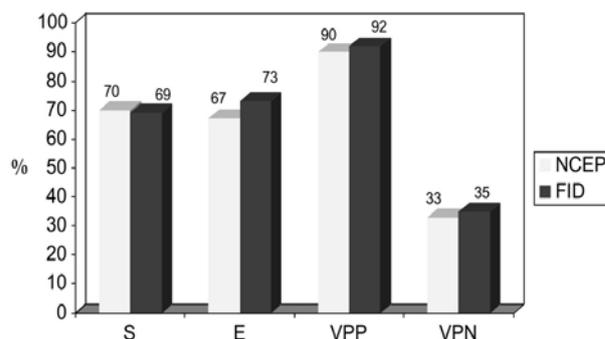


Figura 1. Utilidad de los criterios del NCEP y la FID para detectar RI por QUICKI. S = sensibilidad, E = especificidad, VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo.

La figura 2 señala cuál es la capacidad de cada uno de los criterios del síndrome metabólico para detectar resistencia a la insulina, en ella se observa que la obesidad abdominal tiene una S de más del 90%, superior a la de los criterios en conjunto del NCEP y la FID. La elevación de la PA mostró la mayor especificidad, el descenso de C-HDL y la elevación de la GA tienen el mayor valor predictivo positivo, mientras que la obesidad abdominal es superior a los demás en cuanto a valor predictivo negativo.

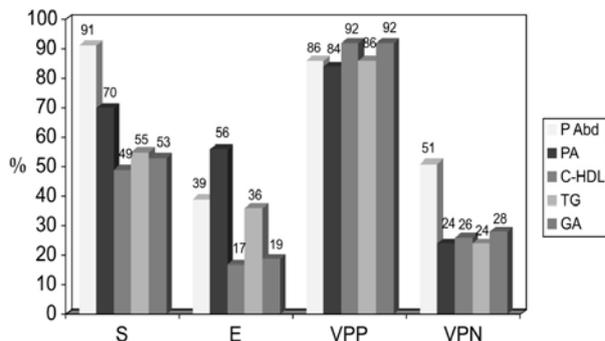


Figura 2. Utilidad de los componentes del síndrome metabólico para detectar RI por QUICKI. P Abd = perímetro abdominal, PA = presión arterial, C-HDL = colesterol de HDL, TG = triglicéridos, GA = glucosa en ayuno.

En el cuadro 2 y la figura 3 se muestra la razón de momios de prevalencia (RMP) y el intervalo de confianza del 95% (IC95) de los criterios del NCEP, la FID y cada uno de los componentes del síndrome metabólico en relación con la resistencia a la insulina medida por QUICKI. En ellos se observa cómo solamente la obesidad abdominal incrementa de manera significativa el riesgo de tener resistencia a la insulina.

Cuadro 2. Riesgo relativo de los criterios del síndrome metabólico y cada uno de sus componentes de presentar resistencia a la insulina medida por QUICKI.

Criterio o componente	RMP	IC95
NCEP	4.88	0.37 – 3.55
FID	6.39	0.11 – 3.81
P Abd. alto	7.09	1 – 3.92
PA elevada	1.8	- 1.37 – 2.55
C-HDL bajo	4.66	0.42 – 3.5
TG altos	2.14	- 1.2 – 2.72
GA elevada	4.78	0.4 – 3.52

RMP = razón de momios de prevalencia, IC95 = intervalo de confianza del 95%.

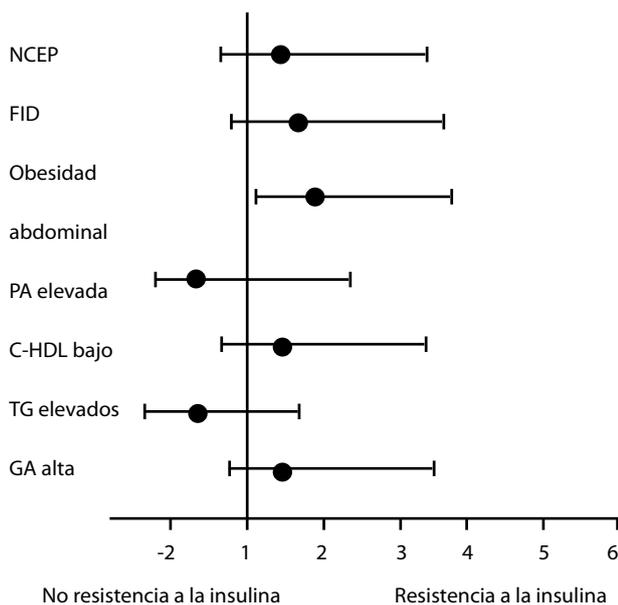


Figura 3. Riesgo relativo de resistencia a la insulina de los criterios y componentes del síndrome expresado como razón de momios e intervalo de confianza del 95%.

La relación entre los componentes del síndrome metabólico y la sensibilidad a la insulina medida por QUICKI

se muestra en el cuadro 3, donde se observa una relación inversa entre los niveles de perímetro de cintura, PA, TG y de GA y la sensibilidad a la insulina, y una relación directa entre ésta y las concentraciones de C-HDL.

Cuadro 3. Coeficiente de correlación entre los valores de los componentes del síndrome metabólico y la sensibilidad a la insulina medida por QUICKI.

Componente	r	p
Perímetro abdominal	- 0.463	< 0.05
Presión arterial	- 0.473	< 0.05
Colesterol HDL	0.392	< 0.05
Triglicéridos	- 0.306	< 0.05
Glucemia en ayuno	- 0.474	< 0.05

DISCUSIÓN

Actualmente, los criterios clínicos del síndrome metabólico de la FID y del NCEP constituyen un recurso práctico y útil para que los médicos de primer contacto seleccionen a la población con riesgo alto de padecer enfermedad coronaria o diabetes mellitus. Sin embargo, para que el síndrome metabólico pueda considerarse un marcador clínico de resistencia insulínica, primero debe resolverse el problema que plantea el diagnóstico certero de la resistencia a la insulina en la práctica clínica. Esto debido a que los métodos considerados patrón de referencia (clamp, modelo mínimo) son complejos y lejos del alcance del clínico. La creación, por tanto, de modelos matemáticos como el HOMA y el QUICKI ha sido de gran ayuda para valorar la resistencia a la insulina en la práctica médica, la investigación clínica y en estudios epidemiológicos, ya que son sencillos y con un alto índice de confiabilidad.⁸

En este reporte, en el que se utilizó el QUICKI para determinar la resistencia a la insulina, se encontró que el diagnóstico de síndrome metabólico se hizo en un alto porcentaje de los casos analizados, con muy poca diferencia porcentual entre los detectados por el NCEP y la FID, 63.2 y 61.2% respectivamente, sin diferencia estadística entre hombres y mujeres. La diferencia entre la utilización de uno u otro criterio no fue significativa, sólo se detectaron cinco pacientes más por el NCEP en comparación con la FID; es decir, eran pacientes con síndrome metabólico sin obesidad abdominal.

En Estados Unidos la frecuencia de síndrome metabólico reportada es de 23.9%⁹ mientras que en las estadísticas nacionales la OMS reporta una prevalencia de entre 20

y 26% y según la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC), la frecuencia varía entre 13 y 26%. Esto habla que en la población estudiada la frecuencia es casi tres veces superior a lo reportado en la bibliografía. Aún mayor es la frecuencia de resistencia a la insulina detectada, ya que 81.6% de los pacientes presentaron este estado, a diferencia de otros estudios similares en donde se reporta una prevalencia de resistencia a la insulina de 27%.¹⁰

En el estudio de tanto los criterios del NCEP y de la FID presentaron una S y una E favorables de aproximadamente 70%. Lo más significativo fue su alto VPP (90% por FID y 93% por NCEP). Esto sugiere que ambos criterios tienen suficiente capacidad para detectar resistencia a la insulina en los casos que se utilicen para diagnosticar síndrome metabólico. Su capacidad para descartar resistencia a la insulina no es tan buena, debido a su bajo valor predictivo negativo donde aproximadamente 22.5% de los pacientes con resistencia a la insulina no tiene síndrome metabólico por ninguno de los dos criterios mencionados. En otro estudio previamente reportado, donde se utilizó clamp o modelo mínimo para medir resistencia a la insulina en una población no hispana, se reportó una S de 42%, una E de 94%, VPP de 76% y VPN de 22%.¹¹

Al analizar cada elemento clínico del síndrome metabólico se observó que la obesidad abdominal es la de mayor capacidad para detectar resistencia a la insulina, con una S de 91% y VPP de 86%, mientras que el resto de los elementos clínicos, aunque tienen un alto valor predictivo positivo en los demás criterios de utilidad fueron poco importantes. Esto sugiere que la valoración aislada de cada criterio tiene un peso menor para detectar resistencia a la insulina en relación con los criterios clínicos unificados del NCEP y de la FID.

Al cuantificar la razón de momios de prevalencia, como indicador de la asociación entre los criterios del síndrome metabólico con el riesgo de resistencia a la insulina, se encontró que los criterios del NCEP confieren un riesgo cuatro veces mayor que el no tener los criterios respecto de padecer resistencia a la insulina, mientras que los de la FID representan un riesgo más de seis veces mayor de tener resistencia a la insulina, respecto a no tener los criterios clínicos del síndrome metabólico. De los componentes individuales del síndrome, la obesidad abdominal es la que representó el mayor riesgo de resistencia a la insulina, siete veces más respecto a no tener obesidad central, y fue

el único elemento con significación estadística al calcular el IC95 asociado con resistencia insulínica.

Al calcular el coeficiente de correlación producto-momento de Pearson para establecer una relación pronóstica entre los valores de los componentes del síndrome metabólico y los del QUICKI, como medida de resistencia a la insulina, se encontró que la asociación es congruente con lo esperado; es decir a mayores niveles de perímetro de cintura, presión arterial, TG, GA y menores de C-HDL se obtuvieron menores valores de QUICKI; es decir mayor resistencia a la insulina. Estos datos contrastan con el hecho de que en otros reportes no se encontraron asociaciones significativas entre los elementos clínicos del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina.¹² Otros autores han reportado que la agrupación de factores de riesgo englobados bajo la definición de síndrome metabólico del NCEP y la FID no tiene una correlación adecuada con la resistencia a la insulina;^{13,14} no obstante, tanto el NCEP como la FID señalan que la obesidad es el factor dominante que subyace bajo la multiplicación de factores de riesgo. De acuerdo con estos criterios la obesidad en personas metabólicamente susceptibles favorece la agrupación de estos factores de riesgo. Esta susceptibilidad metabólica incluye formas genéticas de resistencia a la insulina, incremento de grasa abdominal, influencias étnicas, inactividad física, edad avanzada y otras disfunciones endocrinas.

Coincidimos en que el protagonismo de la obesidad en el desarrollo de esta agrupación de factores de riesgo debe ser particularmente valorada por el papel que desempeña en la producción de resistencia a la insulina. A mayor obesidad abdominal más probabilidades de insulinoresistencia y de incremento del riesgo de eventos clínicos relacionados con hiperinsulinemia. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que no todas las personas con obesidad son resistentes a la insulina, además de que la reducción de peso en individuos con obesidad abdominal, que no son resistentes a la insulina, no se acompaña de beneficios clínicos relevantes, lo cual confiere mayor importancia fisiopatogénica a la resistencia a la insulina.¹⁵

CONCLUSIONES

Los criterios del NCEP y los de la FID son útiles para detectar la resistencia a la insulina en un importante porcentaje de individuos con síndrome metabólico. Tienen,

sobre todo, una alta capacidad para pronosticar la resistencia a la insulina en quienes cumplen con los criterios clínicos. Sin embargo, un importante número de pacientes sin el síndrome metabólico tienen resistencia a la insulina que no es detectada por los criterios del NCEP ni de la FID y, por lo tanto, desconocen su estado de mayor riesgo cardiometabólico.

REFERENCIAS

1. Córdoba JA, Barquera S, Campos I, Hernández M, y col. Análisis de conglomerados de factores de riesgo para enfermedades crónicas en adultos mexicanos. Draft 2007.
2. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for qualifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:214-23.
3. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 1987;79:790-800.
4. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-19.
5. Katz A, Sridhar S, Quon MJ, et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *Journal of Clin Endocr & Metabol* 2000;85(7):2402-10.
6. Grundi SM, Cleeman JI, Daniela SR, Donato KA, y col. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation* published on line Sep 12, 2005.
7. The IDF (International Diabetes Federation) Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. April 2005: http://www.idf.org/webdata/docs/Metab_sndrome_def.pdf.
8. Hrebicek J, Janut V, et al. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *Journal of Clin Endocr & Metabol* 2006;87(1):144-47.
9. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATPIII). *JAMA* 2002;287:356-59.
10. Sierra-Johnson J, Johnson B, Allison T, Bailey K, et al. Correspondence between the Adult Treatment Panel III criteria for metabolic syndrome and insulin resistance. *Diabetes Care* 2006;29:668-72.
11. Cheal K, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, et al. Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:1195-200.
12. González O, Arpa A, Herrera D, Álvarez V, González E. Valoración de la insulino resistencia en pacientes con síndrome metabólico. *Rev Cub Med Mil* 2005;34:1.
13. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003;139:802-9.
14. Vicario A. Síndrome X. A paradoxically anonymous identity. *Medicina* 2005;65:154-158.
15. Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglycerides and insulin concentrations. *J Intern Med* 1992;231:25-30.

Hallazgos en la biometría hemática de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa

Gilberto Fabián Hurtado Torres,* Marisol Zarazúa Juárez*

RESUMEN

Objetivo: determinar la prevalencia de anomalías hematológicas en pacientes mexicanos con diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa.

Material y método: estudio transversal, descriptivo y observacional. Se consignó la frecuencia de distribución de los diferentes patrones hematológicos de pacientes hospitalizados con diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa servicio de Medicina Interna de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Se incluyeron pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa.

Resultados: existe una alta prevalencia de anomalías hematológicas en la población mexicana afectada por tuberculosis pulmonar. La distribución en frecuencias de las anomalías encontradas fueron: anemia normocítica y normocrómica en 43.6% de los pacientes, leucocitosis en 36%, neutrofilia en 53%, trombocitosis en 50.9%, linfopenia en 47.2% y monocitosis en 20%.

Conclusiones: las alteraciones hematológicas son un hallazgo frecuente en pacientes con tuberculosis pulmonar activa. A pesar de su relativa inespecificidad se debe considerar la infección por *Mycobacterium tuberculosis* como parte del abordaje diagnóstico de pacientes con sospecha de procesos inflamatorios infecciosos y con anomalías en el recuento celular de la biometría hemática.

Palabras clave: tuberculosis pulmonar, anomalías hematológicas, biometría hemática (hemograma).

ABSTRACT

Purpose: to determine the prevalence of abnormal haematological findings in Mexican patients with active pulmonary tuberculosis.

Method: Transversal, descriptive and observational study.

Site: Internal Medicine Service from University of Autonomous of San Luis Potosí.

Population: Adult hospitalized patients with diagnosis of active pulmonary tuberculosis.

Procedures: The frequency of the diverse haematological patterns from hospitalized patients with active pulmonary tuberculosis where recorded.

Results: Abnormal haematological findings are highly prevalent in Mexican patients with diagnosis of active pulmonary tuberculosis. The more prevalent abnormalities where: mild normocytic and normochromic anaemia in 52% of patients, leucocytosis in 36%, neutrophilia in 47%, thrombocytosis in 51%, lymphopenia in 47% y monocytosis in 20%.

Conclusions: Diverse red and white blood abnormalities are frequent in Mexican patient with active pulmonary tuberculosis. *M tuberculosis* infection should be considered within the diagnosis approach algorithm in patients with suspicion of inflammatory processes and unexplained haematological findings.

Key words: Pulmonary tuberculosis, haematological abnormalities, blood cell count.

No existe un papel definido acerca de la utilidad del laboratorio clínico como herramienta para el diagnóstico de pacientes con tuberculosis pulmonar activa. Los exámenes de laborato-

rio de rutina, entre ellos la biometría hemática completa, habitualmente sugieren inflamación crónica, resultando raramente de utilidad para establecer un diagnóstico preciso.^{1,2,3}

Se han descrito diversas anomalías en la biometría hemática completa (hemograma) sugerentes del diagnóstico de enfermedad pulmonar activa por *M tuberculosis*. La monocitosis, considerada como característica de la enfermedad, es un hallazgo inconstante cuya ocurrencia varía de 5 a 28% de los casos.^{4,5,6} Otras anomalías informadas son la anemia normocítica-normocrómica,^{1,2,5,7,8} leucocitosis,^{2,4,5,6,7,8} neutrofilia^{5,7} y trombocitosis.^{2,5} Se ha propuesto que las anomalías hematológicas correlacionan con la gravedad de la enfermedad, y que su normalización puede representar un indicador del control de la enfermedad.⁵ No existe información disponible en México acerca de las características

* Departamento de Medicina Interna.
Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

Correspondencia: Dr. Gilberto Fabián Hurtado Torres. Departamento de Medicina Interna, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. V. Carranza 2405, Zona Universitaria, CP 78210, San Luis Potosí, SLP, México.
Correo electrónico: gilberto.hurtado@uaslp.mx
Recibido: agosto, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Hurtado TGF, Zarazúa JM. Hallazgos en la biometría hemática de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa. Med Int Mex 2009;25(2):101-4. La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

hematológicas en pacientes con tuberculosis pulmonar activa. Por eso se diseñó el presente estudio con el objetivo de definir los hallazgos la biometría hemática completa de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa admitidos en el servicio de medicina interna de un hospital universitario en México.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio: transversal, observacional y descriptivo efectuado con pacientes adultos con diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa hospitalizados en el servicio de medicina interna de un hospital universitario, en un periodo de cinco años.

Los criterios de inclusión fueron: 1) diagnóstico confirmado de tuberculosis pulmonar activa por métodos microbiológicos o histopatológicos, 2) pacientes mayores de 15 años y 3) informe de biometría hemática completa.

Se excluyó a los pacientes: 1) menores de 15 años, 2) diagnóstico de tuberculosis pulmonar inactiva o secuelas pulmonares, 3) ausencia del informe de biometría hemática completa, 4) extensión extrapulmonar de la enfermedad, 5) tuberculosis en otros órganos sin afección pulmonar, 6) pacientes con diagnóstico de malignidad hematológica, aplasia o hipoplasia medular, 7) pacientes sometidos a tratamiento mielosupresor y 8) diagnóstico de otros procesos granulomatosos crónicos.

A partir del informe de biometría hemática completa obtenido al ingreso al hospital para cada paciente con diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa, se consignaron los valores absolutos sanguíneos de eritrocitos, índices eritrocitarios, cuenta total de leucocitos y su diferencial, así como cuenta plaquetaria. Posteriormente se definieron las categorías de distribución y su frecuencia de presentación, tomando como referencia los puntos de corte establecidos para los rangos de normalidad para el recuento celular en biometría hemática completa vigentes en la bibliografía.^{4,9} Además, se registraron las características demográficas de la población estudiada.

RESULTADOS

Se incluyeron 55 pacientes con tuberculosis pulmonar activa, 29 (53%) del género masculino y 26 (47%) del femenino. La edad promedio fue de 50 años (rangos de 15 a 85 años).

Las comorbilidades asociadas fueron: alcoholismo en 20 (36.3%) pacientes, tabaquismo en 18 (32.7%), diabetes mellitus en 8 (14.5%), fármacodependencia en 3 (5.4%), neumoconiosis en 2 (3.6%), de panhipopituitarismo en 2 (3.6%) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida en 1 paciente (1.8%). Dieciocho pacientes (32%) tuvieron más de un factor comórbido.

Hallazgos hematológicos

Cuenta eritrocitaria

29/55 (52.7%) pacientes tuvieron recuento de eritrocitos dentro de lo normal, 24/55 (43.6%) presentaron anemia normocítica-normocrómica, y 2 (3.6%) poliglobulia. El valor promedio de hemoglobina fue 11.5 g/dL (rango 7.0-17.8 g/dL).

Cuenta leucocitaria

El valor promedio de leucocitos fue de 10,137 mm³ (rango 2,200-18,800). El 60% de los pacientes tuvo recuento leucocitario dentro de límites normales, 36% presentaron leucocitosis y 4% leucopenia. El valor medio de neutrófilos fue de 8,354 mm³ (1,900-17,700). El 53% de los pacientes mostraron neutrofilia. 29(52.7%) pacientes tuvieron cuenta de linfocitos dentro de valores normales y 26 (47.2%) presentaron linfopenia. Ningún paciente tuvo linfocitosis. Once pacientes (20%) monocitosis.

El valor medio de plaquetas fue de 540,000 mm³ (rango 87,000-750,000), se documentó trombocitosis en 28 pacientes (50.9%); 4 pacientes (7%) padecían trombocitopenia.

51/55 (94%) pacientes recibieron confirmación diagnóstica de infección por *M tuberculosis* mediante la demostración del bacilo ácido-alcohol-resistente en muestras de expectoración. 4(6%) se diagnosticaron mediante estudio anatomopatológico de cepillado bronquial o biopsia pleural.

DISCUSION

En este estudio los grupos de edad más afectados por tuberculosis fueron pacientes en etapa productiva entre 35 y 64 años (58.9% de los casos), a diferencia de lo informado previamente donde los grupos más afectados son individuos en la segunda y tercera década de la vida.^{1,10} La distribución por género fue congruente con lo informado en la bibliografía, con una proporción hombre-mujer 1.1:1.¹

El consumo de alcohol (36.3%), tabaquismo (32.7%) y diabetes mellitus (14.5%) representaron los factores más frecuentemente asociados con la infección por *M tuberculosis*. Su relevancia en su comportamiento como factores que incrementan la susceptibilidad de los individuos para sufrir la infección por el bacilo tuberculoso como para posterior recaída. La participación del consumo de alcohol y de la diabetes mellitus como factores de riesgo se deriva, principalmente, de sus efectos supresores sobre la inmunidad humoral y celular,^{11,12} los cuales contribuyen a un comportamiento más agresivo de la enfermedad, mayor carga bacilífera, y grado de destrucción tisular, resistencia al tratamiento, mayor incidencia de complicaciones y peor pronóstico respecto de controles no alcohólicos o diabéticos.¹³⁻¹⁷

En cuanto al tabaquismo como factor de riesgo, se ha descrito la asociación entre consumo de tabaco y aumento del riesgo de padecer tuberculosis pulmonar, con incremento en el riesgo relativo que va de 3.65 hasta 5.59, riesgo que se extiende, incluso, a los fumadores pasivos.¹⁸

Respecto a los parámetros hematológicos, variable principal de este estudio, los mayores porcentajes de pacientes con anormalidades hematológicas fueron: anemia de tipo normocítica-normocrómica, leucocitosis, neutrofilia y trombocitosis que correlacionan con lo informado en la bibliografía, donde se menciona, las anormalidades hematológicas como hallazgos frecuentes en pacientes con tuberculosis pulmonar activa.²⁻⁹

El 20% de los pacientes tuvo incremento en la cuenta de monocitos, lo cual concuerda con informes previos, que establecen la presencia de monocitosis como un posible marcador para la presencia de infección por *M tuberculosis*.^{4,5,6,19} La importancia de dicho hallazgo deriva de la propuesta de autores que señalan que la monocitosis podría representar un marcador de gravedad del proceso inflamatorio. Lo anterior se basa en la descripción de diversas alteraciones funcionales que ocurren en los monocitos de pacientes infectados por *M tuberculosis* y que afectan sustancialmente la capacidad de respuesta del huésped contra el microorganismo, agravando el curso de la enfermedad hacia tuberculosis diseminada y tuberculosis fibrocavitaria, condiciones que se agravan si el paciente, además, está desnutrido.²¹⁻²⁵

La mitad de los pacientes estudiados presentaron trombocitosis, comportamiento compatible, junto con el incremento de la cuenta leucocitaria y neutrofilia, con

respuesta de fase aguda al proceso infeccioso. Destaca que para algunos autores la trombocitosis potencialmente representa un marcador de gravedad de la enfermedad.²⁶

Respecto a la anemia normocítica-normocrómica, en un porcentaje significativo de la población estudiada, ésta podría ser indicativa de anemia asociada con enfermedad crónica, la cual frecuentemente acompaña a los procesos inflamatorios de curso prolongado.^{28,29}

Se destaca el alto porcentaje de muestras de expectoración positivas para el bacilo ácido alcohol resistente mediante tinción de Ziehl-Nielsen, a diferencia de la bibliografía que informa la presencia del bacilo en sólo 23 al 42% de los pacientes hospitalizados con imágenes radiológicas sugerentes de tuberculosis.^{29,30,31}

La utilidad de este estudio deriva de que el abordaje diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de procesos infecciosos-inflamatorios agudos habitualmente incluye la solicitud de exámenes hematológicos, entre de los cuales el hallazgo de alteraciones no es excepcional,³² de ahí la importancia de establecer los patrones citológicos que puedan orientar a la existencia de un proceso inflamatorio-infeccioso y que indiquen la necesidad de profundizar en la búsqueda de enfermedades específicas, máxime cuando se trate de poblaciones de riesgo,³³ en los cuales la infección por *M tuberculosis* constituye padecimiento frecuente.³²

REFERENCIAS

- Hussain R, Hasan R, Khurshid M, Sturm AW, et al. Pulmonary tuberculosis and BCG vaccinated area: relationship of disease severity with immunological and hematological parameters and drug resistance patterns. *Southern Asian J Trop Med Public Health* 1996;27(2):257-62.
- Rosman, MD, Oner-Eyuboglu AF. Clinical presentation and treatment of tuberculosis. En: Fishman AP, editor. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1998; pp: 2483-502
- Cline MJ. Laboratory evaluation of benign quantitative granulocyte and monocyte disorders. En: Bick RL, editor. *Hematology clinical and laboratory practice*. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1993:1155-2110
- Fraser RS, Peter JA, Fraser RG, Pare PD, editores. *Diagnóstico de las Enfermedades del Tórax*. 3a ed. Buenos Aires: Panamericana, 1992.
- Morris CD. The radiography, haematology and biochemistry of pulmonary tuberculosis in the aged. *Q J Med* 1989;71(266):529-36.
- Hass DW. *Mycobacterium tuberculosis*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica*. 5^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2002; pp:3120-59.

7. Bozoky G, Ruby E, Goher I. Hematologic abnormalities in pulmonary tuberculosis. *Orv Hetil* 1997; 138(17):1053-6.
8. Morris CD, Bird AR, Nell H. The haematological and biochemical changes in severe pulmonary tuberculosis. *Q J Med* 1989; 73(272):1151-9.
9. Beutler E, Lichtman MA, Cooller BS, Kipps TJ, editores. *Williams Hematology*, 5th Ed. New York, Mc.Graw-Hill. 1995.
10. Aktogu S, Yorgancioglu A, Cirak K. Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis, a report of 5,480 cases. *Eur Respir J* 1996;9(10):2031-5.
11. Butukhina LV, Zolotovskaia EA, Prudnikova ZA, Vershinin AV, Kolmakova PL. Causes of recurrence of pulmonary tuberculosis, short and long term results of treatment. *Probl Tuberk* 1995;(3):29-31.
12. Nelson S, Mason C, Bagby G, Summer W. Alcohol, tumor necrosis factor and tuberculosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19(1):17-24.
13. Yamagishi F, Sasaki Y, Yamatani H, Kuroda F, Shoda H. Frequency of complication of diabetes mellitus in pulmonary tuberculosis. *Kekkaku* 2000;75(6):435-7.
14. Marivsi M, Marani G, Brianti M, Della Porta R. Pulmonary complications in diabetes mellitus. *Recenti Prog Med* 1996;87(12):623-7.
15. Yamagishi F, Suzuki K, Sasaki Y, Saitoh M, et al. Prevalence of coexisting diabetes mellitus among patients with active pulmonary tuberculosis. *Kekkaku* 1996;71(10):569-72.
16. Altumina MM. Several characteristics of the pulmonary tuberculosis course in patients with different degree of diabetes mellitus compensation. *Probl Tuberk* 1995;(6):15-7.
17. Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, Lee EG. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tuber Lung Dis* 1995;76(6):529-33.
18. Alcaide A, Altet MN, Plans P, Parrón I, et al. Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study. *Tuber Lung Dis* 1996;77(2):112-6.
19. Quast TM. Pathogenesis and Clinical Manifestations of Pulmonary Tuberculosis. *Dis Mon* 2006;52(11-1):413-9.
20. Shatrov VA, Kuzenetsova LV, Belianovskaia TI. Assessment of peripheral blood monocytes in pulmonary tuberculosis patients. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1985;(5):76-8.
21. Nielsen H, Bennedsen J, Larsen SO, Rhodes JM, Viskum K. Defective monocyte chemotaxis in pulmonary tuberculosis. *Eur J Respir Dis* 1982;63(2):122-9.
22. Bhaskaram P, Sundaramma MN. Peripheral blood monocyte function in malnourished subjects with pulmonary tuberculosis. *Eur J Clin Nutr* 1990;44(3):245-8.
23. Ellner JJ, Spagnuolo PJ, Schachter BZ. Augmentation of selective monocyte functions in tuberculosis. *J Infect Dis* 1981;144(5):391-8.
24. Caplin M, Grange JM, Morley S, Brown RA, et al. Relationship between radiological classification and the serological and haematological features of untreated pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1989;70(2):103-13.
25. Katona P, Katona-Apte J. The interaction between nutrition and infection. *Clin Infect Dis* 2008;46(10):1582-8.
26. Schafer AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med* 2004;350(12):1211-9.
27. Weiss G, Goodnough LT. Anaemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011-23.
28. Clark SF. Iron Deficiency Anaemia. *Nutr Clin Pract* 2008; 23; 128-41.
29. Polverosi R, Zanellato E, Zanalungo P. Pulmonary tuberculosis in non-immunocompromised patients. Current radiologic features. *Radiol Med* 1995;89(6):769-75.
30. Brett-Major D, Walsh TE. Laboratory Diagnosis of Tuberculosis in Primary Care. *Dis Mon* 2006; 52(11-12): 450-8.
31. Herer B, Kuaban C, Papillon F. Features in hospitalized patients with symptom-detected or radiologically detected pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1989;2(1):3-6.
32. Singh KJ, Ahluwalia G, Sharma SK, Saxena R, et al. Significance of haematological manifestations in patients with tuberculosis. *J Assoc Physicians India* 2001;49(788):790-4.
33. Cain KP, Benoit SR, Winston CA, Mac Kenzie WR. Tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA*. 2008;300(4):405-12.

Concentraciones de IgG e IgM en pacientes con infección por citomegalovirus diagnosticada mediante PCR cualitativa

José Gutiérrez Salinas,* Rosalba Carmona García,** Leticia Cruz Tovar*

RESUMEN

Antecedentes: puesto que la infección por citomegalovirus puede presentarse con datos clínicos inespecíficos, los estudios serológicos y de PCR son importantes auxiliares de diagnóstico.

Objetivo: demostrar la probable correlación entre las concentraciones plasmáticas de IgG e IgM específicas para citomegalovirus en sujetos con un resultado positivo de PCR cualitativa para detectar este tipo de virus.

Método: se analizaron 17 muestras de plasma que presentaron un resultado positivo en el análisis de PCR cualitativa para citomegalovirus. Las muestras de plasma se analizaron con técnica de ELISA para determinar la concentración de IgG e IgM específicas para citomegalovirus.

Resultados: 52.6% de la población estudiada fueron mujeres y 42.1% niños. La concentración general de IgG fue de 10.82 ± 7.44 UI/mL y la de IgM de 66.33 ± 32.09 UA/mL. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de niños y adultos en relación con sus promedios de IgG e IgM, pero sí una asociación inversamente proporcional ($r = -0.75$; $p = 0.005$) entre la concentración de IgM e IgG para todo el grupo, pero no cuando los resultados se agrupan por género o edad.

Conclusiones: los resultados muestran que los sujetos con un resultado positivo de PCR para citomegalovirus tienen un incremento importante de IgM en las concentraciones plasmáticas y, al mismo tiempo, menor valor de concentración de IgG que indica una respuesta inmunológica aguda ante el virus y probablemente señale la gravedad de la infección.

Palabras clave: citomegalovirus, infección viral, inmunoglobulinas, IgG, IgM, PCR.

ABSTRACT

Background: The infection by cytomegalovirus (CMV) can be presented with inespecific clinical data for which the serologic studies and PCR studies are important to help in diagnosis.

Objective: To show the probable correlation among the plasmatic concentrations of IgG and IgM specific for CMV in subjects that present a positive result of qualitative PCR to detect this type of virus.

Methods: Seventeen plasma samples that presented a positive result in the analysis of PCR qualitative for CMV were analyzed through a technique of ELISA to determine the concentration of IgG and IgM specific for this virus.

Results: The 52.63% of the population was female gender and the 42.1% were childrens. The general concentration of IgG was 10.82 ± 7.44 UI/mL and that of IgM was 66.35 ± 32.02 UA/mL. Not statistically significant difference among the group of childrens and adults was found in relation to the averages of IgG and IgM. It was found that an inversely proportional correlation exists ($r = -0.75$; $p = 0.005$) among the concentration of IgM and IgG for all the group but not when the results are grouped for gender or age.

Conclusions: Our results show that the subjects with a positive result of PCR for CMV present an important increment in plasma levels of IgM and at the same time, a decrease in the value of concentration of IgG indicating a sharp immunologic response

Key words: cytomegalovirus, immunoglobulins, IgG, IgM, PCR, viral infection.

* Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental, División de Investigación Biomédica.

** Laboratorio de Histocompatibilidad del Laboratorio de Pruebas Especiales.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. José Gutiérrez Salinas. Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental, División de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. San Lorenzo 502, 2º piso, colonia Del Valle, CP 03100, México.

Correo electrónico: quauhtlicutli@yahoo.com

Recibido: diciembre, 2008. Aceptado: enero, 2008.

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez SJ, Carmona GR, Cruz TL. Concentraciones de IgG e IgM en pacientes con infección por citomegalovirus diagnosticada mediante PCR cualitativa. Med Int Mex 2009;25(2):105-10.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La infección por citomegalovirus es una de las infecciones virales más difundidas en todo el mundo que puede afectar al ser humano desde su nacimiento.¹⁻³ En los países industrializados se ha reportado una seroprevalencia de 40% en niños que tiende a aumentar en la adolescencia, para alcanzar un punto máximo de 87% a la edad de 30-40 años.¹⁻³ En las naciones en vías de industrialización la seroprevalencia puede alcanzar a 90% de la población, en cualquier etapa de la vida.¹⁻⁵

La infección por citomegalovirus se transmite por el contacto directo con secreciones contaminadas (por ejemplo: saliva, lágrimas, orina, sangre y semen). En sujetos no expuestos previamente e inmunocompetentes, se desarrolla una primoinfección que puede manifestarse con signos y síntomas no del todo definidos y desaparecer sin secuelas aparentes.¹ Cuando desde el punto de vista clínico ya no hay infección, el citomegalovirus permanece en el organismo en forma latente, lo que permite que, bajo ciertas circunstancias, que el sujeto experimente periodos de reactivación de la infección que pueden resultar fatales en pacientes inmunocomprometidos e inmunocompetentes.^{1,6-9}

En un medio hospitalario, el incremento de la prescripción de más y mejores medicamentos inmunosupresores (en pacientes trasplantados) o de antineoplásicos (que destruyen el tejido linfóide) y la mayor cantidad de personas inmunocomprometidas (enfermos de SIDA y niños prematuros) son factores que favorecen las posibilidades de que un paciente adquiera una primoinfección o se reactive la infección por citomegalovirus, que puede dar lugar a complicaciones (miocarditis, hepatitis, encefalitis o neumonía fulminante) y ser pasada por alto porque los síntomas de la enfermedad de base suelen ocultar la infección.⁶⁻¹³ Por esto, en términos de exámenes de laboratorio, el diagnóstico de la infección por citomegalovirus se basa en los estudios serológicos que buscan y cuantifican inmunoglobulinas tipo IgG e IgM anti-citomegalovirus, así como la determinación de ADN viral. Esto se hace mediante técnicas cualitativas de PCR, que se considera una prueba diagnóstica sumamente específica y con alto poder diagnóstico.¹³⁻²⁰

Los individuos inmunocompetentes, con primoinfección por citomegalovirus, tienen aumento en la concentración de IgG e IgM anti-citomegalovirus y, al terminar la infección, la última disminuye a límites indetectables, mientras que la IgG puede permanecer durante

toda la vida, por eso se considera un marcador de contacto previo con el virus, mientras que en un proceso de reinfección o reactivación de la infección, las concentraciones séricas de IgM anti-citomegalovirus se incrementan, por eso se considera indicativo de una infección en curso o aguda por este tipo de virus.¹³⁻²⁰ La detección de ADN viral en muestras de plasma, por medio de PCR, confirma la existencia del virus y puede ser un sistema de monitoreo del tratamiento antiviral aplicado,¹³⁻²¹ sin embargo, esta prueba no puede utilizarse para vigilar el desarrollo de la enfermedad, la cual se entiende como la coexistencia de síntomas propios de la infección. Por eso la determinación de las concentraciones séricas de inmunoglobulinas IgG e IgM anti-citomegalovirus es de gran ayuda para el diagnóstico, pues complementa la determinación del ADN viral por técnicas de PCR.¹³⁻²²

El objetivo de este trabajo consiste en determinar las concentraciones plasmáticas de IgG e IgM anti-citomegalovirus y establecer sus probables interrelaciones en sujetos con infección por citomegalovirus indicada por una prueba de PCR cualitativa positiva para el virus.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo efectuado con 17 muestras de plasma analizadas en el Laboratorio de Histocompatibilidad y suministradas por algunos de los servicios del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE (hematología, 11; inmunología, 2; infectología, 1; unidad de terapia intensiva pediátrica, 3) recolectadas entre el mes de enero del 2007 y junio del 2008. Las muestras de plasma correspondieron a igual número de pacientes de los que 8 (47%) fueron del género femenino y 9 (53%) del masculino con un promedio (\pm D.E.) de edad de 24.84 ± 21.33 años con límites de 0.3 y 76 años (cuadro 1).

Las muestras de plasma se seleccionaron porque tuvieron un resultado positivo en el análisis cualitativo de PCR y la determinación de la concentración de inmunoglobulinas tipo IgG e IgM fue positiva para citomegalovirus. Todos los procedimientos se hicieron de acuerdo con las normas aprobadas por nuestra institución y los parámetros se determinaron como se describe en seguida.

Análisis de PCR para la detección de citomegalovirus

Todos los plasmas se analizaron mediante PCR para detección cualitativa de citomegalovirus. Se usó un equipo de

Cuadro 1. Características generales de los sujetos con resultado positivo en la prueba de PCR cualitativa para citomegalovirus. Los resultados se exponen en orden creciente según la edad de los sujetos

Género (F/M)	Edad (años)	IgG (UI/mL)	IgM (UA/mL)	
F	0.4	11.8	54.7	
M	0.5	22.5	55.9	
F	0.7	1.9	56.5	
M	0.7	2.1	155	
M	2	22	33.3	
F	18	22	42.7	
M	23	10.3	56.5	
M	23	4.8	103	
F	25	13.6	33.8	
M	25	6	69.2	
M	25	14.1	75.5	
F	28	7	64.7	
M	32	22.5	33.8	
M	42	2.9	76.9	
F	45	6.6	69.6	
F	56	8.5	36.9	
F	76	5.5	110	
Promedio ± DE (límites)	8/9	24.84 ± 21.33 (0.4-76)	10.82 ± 7.44 (1.9-22.5)	66.35 ± 32.02 (33.3-155)

reactivos específicos (GENOMICA, Madrid, España) de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Después que el ADN viral del plasma se aísla se amplifica en un termociclador (Techne Genius, USA) un fragmento de ADN viral para citomegalovirus. Los fragmentos amplificados se determinaron mediante ELISA en un espectrofotómetro tipo Auto-Reader II (Ortho Diagnostic System, USA) a una longitud de onda de 405 nm. El resultado se reportó como negativo o positivo considerando una sensibilidad diagnóstica de 96.7% y un nivel mínimo de detección de 2 moléculas/mL de fragmentos amplificados, como se ha reportado previamente.²³

DETERMINACIÓN DE IGG E IGM

La búsqueda y cuantificación de IgG e IgM específicas para citomegalovirus se realizó con una técnica indirecta de quimioluminiscencia con micropartículas paramagnéticas unidas a antígeno específico. La cuantificación se hizo con un aparato robotizado modelo Liaison (DiaSorin, Vercelli, Italia), con los equipos de reactivos correspondientes.^{11,12,23-25} La concentración de IgG se reportó en UI/mL y se consideró como resultado positivo la concentración de IgG ≥ 0.6 UI/mL; la

concentración de IgM se expresó en UA/mL, tomando en cuenta el punto de corte en ≥ 30 UA/mL para definir la infección actual por citomegalovirus, como ha sido reportado.^{11,12,23-25}

Análisis estadístico

Los resultados se organizaron tomando como base una hoja de cálculo de Excel (Microsoft Co. 2000) y expresados como promedios \pm DE. Los resultados se analizaron con el programa GraphPad Prism V-4 (GraphPad Software, San Diego Cal. USA), con la prueba de U de Mann-Whitney. El coeficiente de correlación de Spearman se utilizó para analizar la correlación entre inmunoglobulinas. En todos los casos se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

El cuadro 1 muestra las características generales de los 17 sujetos incluidos en el estudio y que tuvieron un resultado positivo en el análisis de PCR cualitativa para citomegalovirus; además, en cada uno de ellos se muestran las concentraciones de inmunoglobulinas IgG e IgM específicas para este virus.

La población estudiada mostró una relación femenino-masculino de 8/9, lo que significa que 47% de la población eran mujeres y el resto hombres. Los límites de edad en el total de la población fueron muy amplios: desde cuatro meses (0.4 años) hasta 76 años. Con base en la edad de los sujetos, la población se dividió en niños y adultos (Cuadro 2); 29.4% (n= 5) fueron niños con edad promedio de 0.86 ± 0.65 años y una relación femenino-masculino de 2/3. El grupo de adultos representó 70.5% (n= 12) de la población, con edad promedio de 34.83 ± 17.07 años y relación entre géneros del 50% (Cuadro 2).

La Figura 1 muestra la distribución de la concentración de inmunoglobulinas IgG (Figura 1-A) e IgM (Figura 1-B) específicas para citomegalovirus obtenidas en el plasma de los sujetos con resultado positivo de PCR cualitativa para este virus. El promedio general de la concentración de IgG fue de 10.82 ± 7.44 UI/mL mientras que para la IgM, el promedio fue de 66.35 ± 32.02 UA/mL (Cuadro 1).

El análisis mostró que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de concentración de IgG sérica del grupo de niños y los adultos (12.06 ± 10.13 UI/mL vs 10.32 ± 6.5 UI/mL; respectivamente) (Cuadro 2). De igual forma, no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en cuanto a su promedio de concentración sérica de IgM (71.08 ± 47.9 UA/mL vs 64.38 ± 25.33 UA/mL; respectivamente) (Cuadro 2).

En la curva de correlación entre la concentración de IgM vs IgG de los sujetos incluidos en el estudio no se observó una correlación inversamente proporcional ($r = -0.75$) entre ambas inmunoglobulinas, que sí mostró ser estadísticamente significativa ($p = 0.005$) (Figura 2). Cuanto mayor es la concentración de IgM, menor es la de IgG y, viceversa. Cuando los resultados se agruparon por edad no se obtuvo esta asociación entre las concentraciones

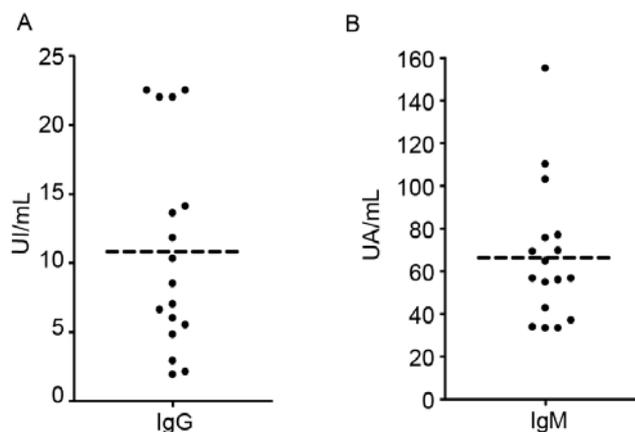


Figura 1. Distribución de la concentración de IgG (A) e IgM (B) específica para citomegalovirus en los sujetos con resultado positivo en el análisis cualitativo de PCR para este virus. La línea horizontal discontinua representa el valor promedio en cada una de las gráficas.

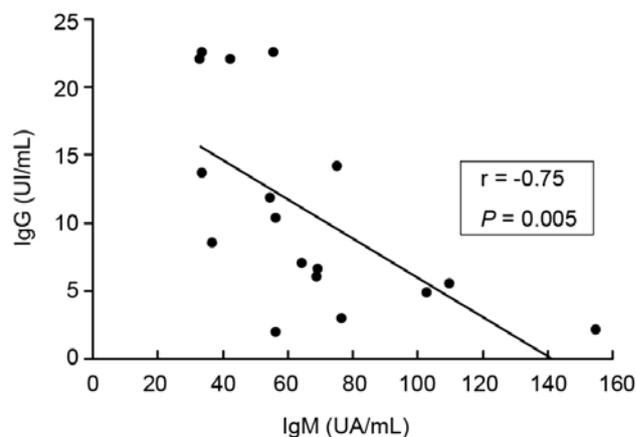


Figura 2. Curva de correlación entre la concentración de IgG e IgM de todos los sujetos incluidos en el estudio.

Cuadro 2. Características generales de los sujetos PCR positivos para citomegalovirus agrupados según su edad en niños y adultos

Grupo	n (%)	F/M	Edad (años) promedio \pm DE (rango)	IgG (UI/mL) promedio \pm DE (rango)	IgM (UA/mL) promedio \pm DE (rango)
Niños	5 (42.1)	2/3	0.86 ± 0.65 (0.4-2)	$12.06 \pm 10.13^*$ (1.9-22)	$71.08 \pm 47.90^*$ (33.3-155)
Adultos	12 (57.9)	6/6	34.83 ± 17.07 (18-76)	10.32 ± 6.50 (2.9-22.5)	64.38 ± 25.33 (33.8-110)

* niños vs adultos, $p =$ no significativa; prueba U de Mann-Whitney

de ambas inmunoglobulinas. Así, esta correlación entre inmunoglobulinas no se presentó en el grupo de niños porque el análisis mostró una $r = -0.6$ con una $p = 0.35$.

En el grupo de adultos sí existió una correlación inversamente proporcional entre la concentración de IgM vs IgG al obtenerse un valor de $r = -0.76$ con una $p = 0.0041$.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados señalan que los sujetos con una prueba positiva de PCR cualitativa para citomegalovirus presentan una correlación inversa entre sus concentraciones séricas de IgG e IgM en donde a mayor concentración de IgM, menor de IgG y, viceversa. Sin embargo, al agrupar a los sujetos en niños y adultos, este tipo de correlación sólo se manifiesta en el grupo de adultos y no en el de niños; quizá debido a que el número de niños incluidos en el estudio fue muy escaso ($n = 5$), en comparación con el de adultos ($n = 12$). Esta es la razón por la que los estudios futuros debieran incluir mayor número de niños para saber si en ellos existe también este tipo de correlación.

En los pacientes hospitalizados el diagnóstico de primoinfección o reactivación de infección por citomegalovirus se basa en los síntomas del paciente y en estudios de laboratorio específicos que detectan partículas virales en la circulación, como la PCR.^{1,6,7,14,15} Además, la serología juega un papel muy importante no sólo para el diagnóstico sino también como elemento pronóstico de la enfermedad, en virtud de que se ha considerado que las concentraciones séricas de IgG e IgM son indicadores del curso de la infección.¹⁴⁻¹⁷

Durante la primoinfección por citomegalovirus aumentan las concentraciones de IgG e IgM. Cuando la enfermedad desaparece, las concentraciones séricas de IgM anti-citomegalovirus descienden paulatinamente, hasta no ser detectados en la circulación, mientras que la IgG anti-citomegalovirus puede permanecer positiva durante toda la vida del sujeto. Por eso esta inmunoglobulina se considera un marcador de contacto previo con el virus.¹³⁻¹⁸ Puesto que en la reinfección o reactivación de la infección se incrementan las concentraciones séricas de IgM anti-citomegalovirus éstas se consideran un indicador de infección aguda o en curso originada por este tipo de virus.¹³⁻¹⁸ Sin embargo, la detección de inmunoglobulinas séricas específicas para citomegalovirus en un sujeto con primoinfección, reinfección o reactivación de la infección

puede tardar más de una semana,^{6,7,17-19,26} mientras que las pruebas de PCR detectan el virus circulante a los pocos días de establecida la infección.²⁶ Por esto la PCR se considera altamente específica y con alto poder diagnóstico.^{19-21,26,27} Así, los sujetos con resultado positivo en la prueba de PCR específica para citomegalovirus pueden manifestar diversas concentraciones de inmunoglobulinas IgG e IgM, dependiendo del curso temporal de la infección.^{6,7,10,15,17-21,26-28}

La IgG puede ser un indicador de primoinfección cuando se trata de una seroconversión, o cuando es una infección en proceso de remisión. Por su parte, el incremento de las concentraciones séricas de IgM se considera indicativo de una infección aguda por citomegalovirus.^{6,7,10,15,17-21,26-28}

Con base en lo anterior y los resultados de correlación de la Figura 2 puede sugerirse que los pacientes incluidos en nuestro estudio con concentraciones séricas elevadas de IgG quizá estén experimentando una infección en remisión o una primoinfección por citomegalovirus, pues sus concentraciones de IgG son superiores a las de IgM. Los sujetos con mayor concentración de IgM y que, al mismo tiempo, tienen menor de IgG quizá sean pacientes que estén teniendo una infección aguda por este tipo de virus y que sus concentraciones de IgM sean indicativas de la gravedad de la infección.¹⁵⁻²² Durante la infección por citomegalovirus detectada PCR, la alta concentración de IgM en el suero es indicativa de mayor gravedad de la enfermedad, misma que se describió en pacientes trasplantados, niños prematuros o individuos con cualquier enfermedad que afecte el sistema inmunológico.^{15-22,26-30} Luego de establecer el tratamiento adecuado se espera que las concentraciones de inmunoglobulinas y la coexistencia del virus en la circulación disminuyan paulatinamente, conforme la enfermedad va desapareciendo.^{15-22,26-30}

Ante un paciente con síntomas no específicos y que se considere como de alto riesgo debe mantenerse una conducta expectante y tratar de diagnosticar a tiempo la infección por citomegalovirus, ordenando un análisis minucioso que incluya la detección del virus en la sangre por medio de una prueba de PCR específica y observar las concentraciones séricas de inmunoglobulinas para mantener la vigilancia ante complicaciones que puedan afectar la vida del sujeto, sobre todo en personas susceptibles ambulatorias u hospitalizadas.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las QFB Ana María González Cardel y Sara R Juárez Enriquez su ayuda en el análisis inmunológico de las muestras.

REFERENCIAS

- Taylor GH. Cytomegalovirus. *Am Family Physicians* 2003;67:519-24.
- Staras SAS, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis* 2006;43:1143-51.
- Mustakangas P, Sarna S, Ammala P, Muttilainem M, et al. Human Cytomegalovirus seroprevalence in three socioeconomically different urban areas during the first trimester: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2000;29:587-91.
- Almeida LNB, Azevedo RS, Amaku M, Massad E. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of Sao Paulo, Brasil. *Rev Saude Pub* 2001;35:124-29.
- Echaniz-Avilés G, Tamayo-Legorreta E, Cruz-Valdez A, Rangel-Flores H, et al. Prevalencia de anticuerpos contra citomegalovirus en mujeres en edad reproductiva. *Salud Publica Mex* 1993;35:20-26.
- Sinclair J, Sissons P. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *J Gen Vir* 2006;87:1763-79.
- Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systemic review. *Vir J* 2008;5:47-53.
- Vujacich C, Vidiella G, Barcelona L, Sturba E, Stambouljian D. Infección por citomegalovirus con compromiso hepático en adultos inmunocompetentes. *Medicina (Buenos Aires)* 2006;66:206-10.
- Barba Evia JR. Citomegalovirus y trasplante renal: una combinación peligrosa. *Rev Mex Patol Clin* 2006;53:52-61.
- Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, Revi R, Rice P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:1603-6.
- Gutiérrez-Salinas J, González-Cardel AM, Juárez-Enriquez SR. Seroepidemiología del perfil TORCH en el CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. *Enf Inf Microbiol* 2008;28(supp 1):S77.
- Juárez-Enriquez S, González-Cardel AM, Gutiérrez-Salinas J. Correlación de las respuestas de IgG e IgM contra citomegalovirus en una población del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. *Bioquímica* 2008;33(supp 1):81.
- Tiran A, Tio RA, Oostenveld E, Harmsen MC, et al. Humoral immune response to human cytomegalovirus in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Diag Lan Immunol* 1999;6:45-49.
- Boeckh M, Biovin G. Quantification of cytomegalovirus methodologic aspects and clinical application. *Clin Microbiol Rev* 1994;11:533-54.
- Revello MG, Zavattoni M, Baldanti M, Sarasini A, et al. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol* 1999;14:57-66.
- Marin J, Kese D, Potocnik M, Butina R. Laboratory diagnosis of herpesviruses. *Acta Dermatovenerol APA* 2000;9:1-7.
- Karden J, Preyer UR. Serum IgG, IgM and IgA antibody response against cytomegalovirus-specific proteins in renal transplant recipients during primary and secondary-recurrent infection as determined by immunoblotting technique. *Tx Med* 2005;17:61-74.
- Razonable RR, Paya CV, Smith TF. Role of the laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2002;40:746-52.
- Bhatia J, Shah BV, Mehta AP, Deshmukh M, et al. Comparing serology, antigenemia assay and polymerase chain reaction for the diagnosis of cytomegalovirus infection in renal transplant patients. *JAPI* 2004;52:297-300.
- Bordils A, Sánchez JP, Beneyto I, Ramos D, y col. Comparación de la PCR cuantitativa y la antigenemia en la infección por citomegalovirus en el trasplante renal. *Rev Port Nefrol Hipert* 2005;19(3):155-62.
- Emery VC, Cope AV, Sabin CA, Burroughs AK, et al. Relationship between IgM antibody to human cytomegalovirus, virus load, donor and recipient serostatus, and administration of methylprednisolone as risk factor for cytomegalovirus disease after liver transplantation. *J Inf Dis* 200;182:1610-15.
- Cunha AD, Marin LJ, Aquino VH, Figueiredo LTM. Diagnosis of cytomegalovirus infections by qualitative and quantitative PCR in HIV infected patients. *Rev Ins Med Trop S Paulo* 2002;44(3):127-32.
- Gutiérrez-Salinas J, Carmona-García R, Cruz-Tovar L. Correlación entre la concentración sérica de interleucina-6 y la prueba cualitativa de PCR en sujetos con IgM positiva para el virus del herpes simplex. *Enf Inf Microbiol* 2008;28(supp 1):S87.
- Gutiérrez-Salinas J, Cruz-Tovar L. Estrés oxidativo en personas que presentan niveles séricos de IgM específica para citomegalovirus. *Enf Inf Microbiol* 2008;28(2):71-78.
- Gutiérrez-Salinas J, Cruz-Tovar L. Niveles séricos de óxido nítrico y malondialdehído en sujetos con IgM positiva para el virus del herpes simplex. *Rev Mex Patol Clin* 2008;55(2):111-19.
- Mace M, Sissoeff L, Rudent A, Grangeot-Keros L. A serological testing algorithm for the diagnosis of primary cytomegalovirus infection in pregnant women. *Prenat Diagn* 2004;24:861-63.
- Drouet ER, Coliman S, Michelson N, Fourcade A, et al. Monitoring levels of human cytomegalovirus in blood after liver transplantation. *J Clin Microbiol* 1995;33:389-94.
- Thomas A, Kotsimbos C, Sinickas V, Glare EM, et al. Quantitative detection of human cytomegalovirus DNA in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1241-46.
- Regoes RR, Bowen EF, Cope AV, Gor D, et al. Modelling cytomegalovirus replication patterns in the human host: factors important for pathogenesis. *Proc R Soc B* 2006;273:1961-67.
- Leruez-Ville M, Ouachée M, Delarue R, Sauget AS, et al. Monitoring cytomegalovirus infection in adult and pediatric bone marrow transplant recipients by real-time PCR assay performed with blood plasma. *J Clin Microbiol* 2003;41(5):2040-6.

Eficacia de la combinación de ezetimiba con bezafibrato en un grupo de pacientes con dislipidemia mixta

Carlos J Castro Sansores,* María de la Luz Vivas Rosel**

RESUMEN

Antecedentes: los pacientes con dislipidemia mixta casi siempre requieren tratamiento combinado de hipolipemiantes. La ezetimiba es un inhibidor selectivo de la absorción del colesterol intestinal que no ha sido suficientemente estudiado en esta enfermedad.

Objetivo: comparar la eficacia del bezafibrato más ezetimiba *versus* bezafibrato solo en un grupo de pacientes con dislipidemia mixta.

Pacientes y método: estudio comparativo de casos y controles. Se incluyeron pacientes con concentraciones de colesterol total mayores de 200 mg/dL y triglicéridos entre 200 y 500 mg/dL. Los pacientes recibieron al azar dos esquemas de tratamiento: bezafibrato 400 mg una vez al día o bezafibrato 400 mg una vez al día más ezetimiba 10 mg una vez al día. Ambos grupos se siguieron durante 12 semanas. El objetivo primario fue: evaluar el porcentaje de cambios en las concentraciones de colesterol total y triglicéridos.

Resultados: se incluyeron 24 pacientes que recibieron bezafibrato más ezetimiba y 25 que sólo fueron tratados con bezafibrato. Después de 12 semanas el porcentaje de cambio en los valores del objetivo primario fue positivamente mayor en el grupo con tratamiento doble.

Conclusiones: en este grupo de pacientes el tratamiento con bezafibrato más ezetimiba fue superior al de bezafibrato solo. El tratamiento combinado fue bien tolerado.

Palabras clave: dislipidemia mixta, bezafibrato, ezetimiba.

ABSTRACT

Aims: The mixed hyperlipidaemia requires of combined treatment. Ezetimibe a cholesterol absorption inhibitor is an alternative not sufficiently proven in this pathology.

Objective: Compare the combination of ezetimibe plus bezafibrate against only bezafibrate in patients with mixed hyperlipidaemia.

Patients and methods: We realised a comparative study type cases and controls. Patients with total cholesterol >200 mg/dL and triglycerides between 200 to 500 mg/dL were including. Randomly the patients received bezafibrate 400 mg+ezetimibe 10 mg (bezafibrate+ezetimibe group) and another group only bezafibrate 400 mg. Both groups were followed by a period of 12 weeks. As objective primary we evaluate the percentage of change in the levels of the total cholesterol and the triglycerides.

Results: Twenty-four patients in group bezafibrate+ezetimibe and 25 in the bezafibrate group were included. After 12 weeks, the percentage of change in the values of the primary objective was positively majors in the group with double therapy.

Conclusions: The double treatment with bezafibrate + ezetimibe were superior to the treatment with bezafibrate. The combination therapy well was tolerated.

Key words: mixed hyperlipidaemia, bezafibrate, ezetimibe.

Algunos estudios han cuestionado el papel de los triglicéridos como factor de riesgo cardiovascular cuando son los únicos lípidos incrementados en el plasma. Sin embargo, su asociación con la hipercolesterolemia (dislipidemia mixta) ha demostrado que pueden aumentar el riesgo cardiovascular más de 13 veces cuando se comparan

en sujetos sin dislipidemia, en quienes el riesgo es aún mayor cuando se acompaña de concentraciones disminuidas de C-HDL.¹

En México existen pocos datos de prevalencia de dislipidemia mixta; uno de ellos es la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, que encontró una prevalencia de 12.5% en población adulta urbana.²

* Laboratorio de Enfermedades Crónico Degenerativas, Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica, Facultad de Medicina.

** Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi. Universidad Autónoma de Yucatán.

Correspondencia: Dr. Carlos J. Castro Sansores, Laboratorio de Enfermedades Crónico Degenerativas, Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán. Av. Itzaes Núm. 498 por

59-A y 59, Centro, CP 97000, Mérida, Yucatán, México.

Correo electrónico: ccastrosansores@gmail.com,

drcarloscastro1958@yahoo.com.mx

Recibido: noviembre, 2008. Aceptado: enero, 2009.

Este artículo debe citarse como: Castro SCJ, Vivas RML. Eficacia de la combinación de ezetimiba con bezafibrato en un grupo de pacientes con dislipidemia mixta. Med Int Mex 2009;25(2):111-5.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Las modificaciones en el estilo de vida (dieta y ejercicio) han demostrado mejorar el perfil de lípidos, aunque con capacidad limitada para corregir algunos tipos severos de dislipidemia. Las estatinas son el tratamiento de elección para disminuir el colesterol LDL³ y el riesgo cardiovascular, pero tienen poco efecto sobre los triglicéridos, donde los derivados del ácido fibríco son el medicamento de primera línea.⁴

Aunque estos disminuyen levemente las concentraciones de C-LDL en pacientes con concentraciones muy elevadas de triglicéridos pueden incrementar el C-LDL y la lipólisis del colesterol de muy alta densidad (VLDL) rico en triglicéridos.⁵ Si bien la combinación de estatinas con fibratos es una estrategia válida para el tratamiento de pacientes con dislipidemia mixta, las interacciones farmacológicas entre algunos miembros de estas familias de fármacos incrementan los efectos adversos de esta modalidad terapéutica.⁶

Ezetimiba es un nuevo fármaco para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia que actúa selectivamente inhibiendo la absorción intestinal del colesterol proveniente de los alimentos y de la vía biliar, pero sin alterar la absorción de: triglicéridos, ácidos grasos o vitaminas liposolubles.⁷

Cuando se prescribe como monoterapia reduce las concentraciones del C-LDL en un valor promedio de 20% y tiene un efecto muy modesto en los triglicéridos de aproximadamente 5%.⁸

Pocos estudios han demostrado la asociación de ezetimiba con un fibrato. En un estudio fase I se asoció ezetimiba con fenofibrato y disminuyeron significativamente el C-LDL y los triglicéridos.⁹ Un estudio más reciente con más de 600 pacientes utilizó esta combinación y se obtuvo una disminución del C-LDL, C-NoHDL y triglicéridos del 20.4, 30.4 y 44%, respectivamente, con incremento del C-HDL de 19%.¹⁰

En nuestro conocimiento, pocos estudios han combinado ezetimiba con un fibrato, excepto con fenofibrato. Esta es la razón por la que el objetivo de este estudio consistió en evaluar el efecto de combinar ezetimiba con bezafibrato en un grupo de pacientes mexicanos con diagnóstico de dislipidemia mixta.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio longitudinal, prospectivo, comparativo de casos y controles. Previo consentimiento por escrito, se eligieron

pacientes adultos (mayores de 18 años) de uno y otro sexo con diagnóstico de dislipidemia mixta (CT>200 mg/dL y triglicéridos entre 200 y 500 mg/dL), sin antecedentes de enfermedad coronaria o un equivalente de enfermedad coronaria (excepto diabetes mellitus) que acudieron a la consulta externa de Medicina Interna del Hospital Regional Mérida del ISSSTE. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia homocigota familiar, dislipidemia tipos I y V, pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV (NYHA), pancreatitis, litiasis vesicular, enfermedad hepática, creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dL, embarazo, lactancia o alguna enfermedad endocrina que alterara el metabolismo de las lipoproteínas. Los pacientes recibieron al azar dos esquemas de tratamiento: bezafibrato 400 mg una vez al día o bezafibrato 400 mg una vez al día más ezetimiba 10 mg una vez al día. Los pacientes fueron seguidos durante 12 semanas. De cada paciente se obtuvieron, mediante una hoja de recolección de datos: edad, género, peso, talla, presión arterial, antecedentes de tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y se calculó su índice masa corporal. Además, se recabaron datos de existencia o no de efectos secundarios durante el seguimiento del tratamiento.

Como punto primario de eficacia se evaluó el porcentaje de cambio en los valores de colesterol total y triglicéridos desde la determinación basal hasta el final del estudio, después del tratamiento con bezafibrato más ezetimiba vs bezafibrato solo. La determinación basal fue el promedio de las mediciones obtenidas al inicio del tratamiento y la determinación final fue el promedio de las mediciones después de 12 semanas de tratamiento.

Como punto secundario de eficacia se evaluó el porcentaje de cambio de los otros parámetros lipídicos (C-LDL, C-HDL y C-No-HDL) de la determinación basal a la obtenida al final del estudio.

Por último, se evaluó la inocuidad del tratamiento a través de la vigilancia de efectos clínicos adversos (reacciones cutáneas, gastrointestinales, musculares) y la determinación de enzimas hepáticas [transaminasa glutámico oxalacética (triglicéridos) y glutámico pirúvica (triglicéridosP)], creatinfosfocinasa y creatinina sérica.

Para las determinaciones de laboratorio se reunieron muestras sanguíneas obtenidas después de 12 horas de ayuno en la semana cero (antes de iniciar tratamiento) y a la semana 12 del estudio. Por venopunción periférica se le tomó a cada individuo una muestra sanguínea de 6 mL y, de

ésta, se obtuvo el suero mediante inducción de la retracción del coágulo a 37°C durante 15 minutos y por centrifugación a 800 G durante 10 minutos. Del suero obtenido se realizó la determinación de colesterol total, C-HDL y triglicéridos a través de un test enzimático-colorimétrico, según las especificaciones del fabricante (Spinreact, Sant Esteve de Bas, España y Concepta Biosystems, Barcelona, España). El colesterol no HDL se calculó mediante la resta del C-HDL al colesterol total. La determinación del C-LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald ($C\text{-LDL} = CT - C\text{-HDL} - (\text{triglicéridos}/5)$) para concentraciones de triglicéridos menores de 400 mg/dL. En caso de concentraciones superiores de triglicéridos, el C-LDL se determinó directamente mediante ultracentrifugación.

Los resultados se presentan en porcentajes, promedios y desviación estándar. La comparación de las variables continuas se realizó a través de la prueba de la T de Student o la prueba de Anova para datos distribuidos de forma no-paramétrica. La comparación de las variables categóricas se realizó con la ji al cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se consideró valor estadísticamente significativo el de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 49 pacientes: 24 en el grupo de ezetimiba y bezafibrato (13 hombres y 11 mujeres) y 25 en el grupo sólo con bezafibrato (13 hombres y 12 mujeres).

El promedio de edad fue de 54 años (límites de 32 y 71) y el del IMC 28.7. El 49% de los pacientes eran diabéticos tipo 2. En el grupo que recibió bezafibrato y ezetimiba 17

pacientes eran hipertensos. Nueve pacientes del grupo de bezafibrato más ezetimiba y siete (14%) de sólo bezafibrato eran fumadores activos. Las variables encuestadas en la determinación basal se distribuyeron de manera similar en ambos grupos estudiados (cuadro 1).

Después de 12 semanas de tratamiento y al comparar con los valores basales, el colesterol total se redujo 24.7% en el grupo que recibió bezafibrato + ezetimiba ($p < 0.0001$) y se incrementó 3.7% en el grupo que sólo recibió bezafibrato ($p = 0.1$). El C-LDL se redujo 31.2% ($p < 0.0001$) en el grupo con tratamiento doble y disminuyó sólo 1.5% en el grupo de bezafibrato ($p = 0.6$). El C-HDL se incrementó 8% en el grupo con bezafibrato+ezetimiba ($p = 0.1$) y 12.5% en el grupo que sólo recibió bezafibrato ($p = 0.006$), el C-NoHDL se redujo 33% en el grupo con tratamiento doble ($p = 0.0001$) y se incrementó 1% en el grupo que sólo recibió bezafibrato ($p = 0.7$). Los triglicéridos se redujeron significativamente en ambos grupos: 40.1% en el grupo de bezafibrato más ezetimiba ($p < 0.0001$) y 24.4% en el grupo de sólo bezafibrato ($p < 0.0001$) (cuadros 2 y 3).

Al comparar ambos grupos, la combinación de bezafibrato más ezetimiba tuvo mayor potencia de reducción que el bezafibrato solo (cuadro 4 y figura 1).

En el análisis del efecto del tratamiento combinado en el subgrupo de pacientes diabéticos no se observó una diferencia significativa en el cambio de los valores de lípidos comparado con los no diabéticos.

Tampoco se observaron efectos adversos y no hubo alteraciones enzimáticas significativas en ninguno de los dos grupos.

Cuadro 1. Características basales de los dos grupos de pacientes

	BZF+ezetimiba (n=24)	BZF-400 (n=25)	Valor de p*
Género (M/F)	13/11	13/12	0.8
Promedio de edad	55 (30-72)	53 (34-70)	0.4
Promedio de IMC	28.3 ± 5	29.1 ± 4	0.5
Antecedentes de DMT2	12 (50%)	12 (48%)	0.7
Antecedentes de hipertensión	8 (33%)	9 (36%)	0.9
Tabaquismo	3 (12.5%)	4 (16%)	0.5
Promedio de colesterol total	239 ± 20 mg/dL	241 ± 23 mg/dL	0.7
Promedio de triglicéridos	257 ± 56 mg/dL	263 ± 50 mg/dL	0.6
Promedio de C-LDL	138 ± 19 mg/dL	136 ± 19 mg/dL	0.7
Promedio de C-HDL	50 ± 9 mg/dL	48 ± 8 mg/dL	0.4
Promedio de C-No-HDL	188 ± 23 mg/dL	190 ± 21 mg/dL	0.7

* Valor de p a través de la prueba de la X2 o prueba de Anova

Cuadro 2. Resultados del perfil de lípidos en el grupo tratado con ezetimiba más bezafibrato a las 12 semanas de tratamiento

	<i>Basal**</i>	<i>12 Sem**</i>	<i>% de cambio</i>	<i>Valor de p*</i>
Colesterol total	239 ± 20	180 ± 21	- 24.7%	0.0001
Triglicéridos	257 ± 56	154 ± 77	- 40.1%	0.002
C-LDL	138 ± 19	95 ± 21	- 31.2%	0.0002
C-HDL	50 ± 9	54 ± 8	+ 8%	0.2
C-NoHDL	188 ± 23	126 ± 18	- 33%	0.0001

* Valor de p a través de la prueba de la t de Student

** Valores promedio expresados en mg/dL

Cuadro 3. Resultados del perfil de lípidos en el grupo con bezafibrato a las 12 semanas de tratamiento

	<i>Basal</i>	<i>12 Sem</i>	<i>% de cambio</i>	<i>Valor de p</i>
Colesterol total	241 ± 23	250 ± 23	+ 3.7%	0.1
Triglicéridos	263 ± 50	199 ± 50	- 24.4%	0.004
C-LDL	136 ± 19	134 ± 17	- 1.5%	0.4
C-HDL	48 ± 8	54 ± 7	+ 12.5%	0.09
C-NoHDL	190 ± 21	192 ± 20	+ 1%	0.4

* Valor de p a través de la prueba de la t de Student

** Valores promedio expresados en mg/dL

Cuadro 4. Comparación de los valores promedio al final del estudio entre los dos grupos de tratamiento.

	<i>Bezafibrato + ezetimiba</i>	<i>Bezafibrato 400</i>	<i>Valor de p</i>
Colesterol total	180 ± 21	250 ± 18	0.0005
Triglicéridos	154 ± 77	199 ± 24	0.009
C-LDL	95 ± 21	134 ± 18	0.002
C-HDL	54 ± 8	54 ± 9	0.6
C-NoHDL	126 ± 18	192 ± 23	0.0006

* Valor de p a través de la prueba de la t de Student

** Valores promedio expresados en mg/dL

DISCUSION

Los pacientes con dislipidemia mixta tienen un perfil de lípidos significativamente aterogénico. En la República Mexicana una sexta parte de la población adulta de zonas urbanas tiene este perfil de lípidos.² En nuestro estudio la adición de ezetimiba a 400 mg de bezafibrato mostró un efecto benéfico mayor en el perfil de lípidos en este grupo de pacientes con dislipidemia mixta, que el tratamiento sólo con 400 mg de bezafibrato.

El tratamiento con bezafibrato y ezetimiba demostró mejor resultado en la disminución del colesterol total que el bezafibrato solo. Este efecto se reconoce con el tratamiento con fibratos, pues en pacientes con hipertrigliceridemia los fibratos pueden elevar el colesterol total vía el incremento de la lipólisis de

las VLDL ricas en triglicéridos.⁵ En nuestro grupo el tratamiento con bezafibrato incrementó el colesterol total en 3.7% y sólo tuvo una reducción marginal del C-LDL (-1.5%).

Aunque el efecto de ezetimiba en los triglicéridos es modesto, en nuestro estudio el efecto de ezetimiba con bezafibrato, al parecer, fue sinérgico porque la reducción de los valores de triglicéridos fue mayor con el tratamiento combinado. Si bien se estima que el efecto de ezetimiba en los triglicéridos es de alrededor de 5%,⁸ en este grupo de pacientes se observó una reducción adicional de 16% al combinarla con bezafibrato.

Si bien ambos grupos elevaron los valores del C-HDL de una manera significativa en relación con la determinación basal, comparativamente no hubo diferencia relevante en la proporción en la que ambos los elevaron,

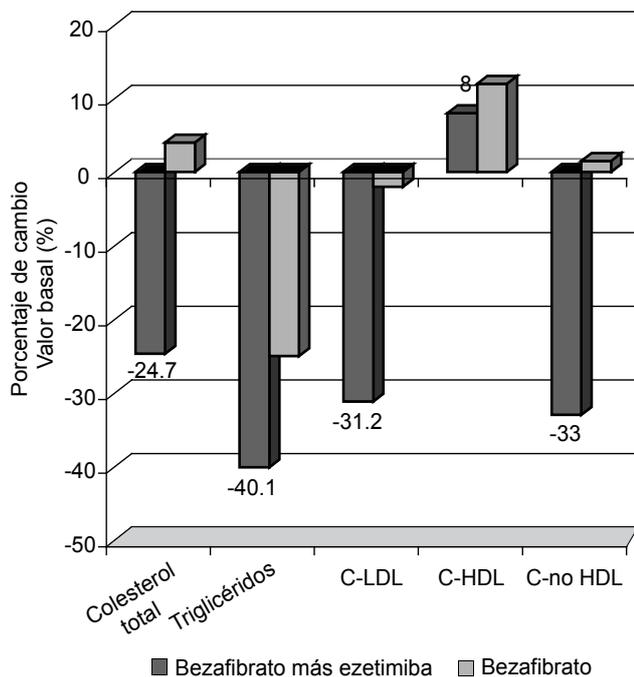


Figura 1. Porcentaje de cambio de los lípidos séricos desde el valor basal, entre ambos grupos de tratamiento.

lo que supone que el efecto observado es atribuible al bezafibrato y no a la ezetimiba.

Nuestros resultados, aunque con mucho menor número de pacientes, son similares a los reportados en el estudio de Farnier y su grupo tanto en su primer estudio a 12 semanas, como en el de continuación a 48 semanas.^{10,11}

En nuestro trabajo la combinación de ezetimiba más bezafibrato fue bien tolerada; ningún paciente tuvo incremento de las enzimas hepáticas, ni de la creatinfosfocinasa, ni tampoco experimentaron síntomas clínicos de miopatía. Un paciente del grupo de bezafibrato refirió incomodidad gástrica al ingerir el medicamento, pero ésta desapareció sin tratamiento alguno y el paciente terminó el periodo de seguimiento del estudio.

Desde luego que nuestro estudio tiene limitaciones: reducido número de pacientes que no permite generalizar, ni extrapolar estos resultados; el periodo de seguimiento es corto y la terapéutica ensayada deberá observarse a más largo plazo para conocer si la combinación de bezafibrato y ezetimiba no incrementa el riesgo de litiasis vesicular, pues los fibratos suelen tener esta característica a largo plazo⁴ y se ha visto que la ezetimiba tiende a incrementar la excreción de colesterol a la bilis, lo que sinérgicamente podría tener mayor efecto litogénico.¹²

En conclusión, en nuestro conocimiento éste parece ser el primer trabajo que combina ezetimiba con un fibrato que no sea fenofibrato. Nosotros quisimos probar esta combinación porque el bezafibrato es el fibrato del que disponemos en los hospitales públicos de nuestro país. Esta combinación tuvo un buen perfil de inocuidad, fue bien tolerada y produjo mayor respuesta favorable en los valores de lípidos que el bezafibrato solo. Es evidente que se requieren más estudios con mayor número de pacientes y con un seguimiento a más largo plazo que permitan corroborar los hallazgos iniciales de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Assmann G, Schulte H. Results and conclusions of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. In: Assmann G, ed. *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease*. MMV Medizin Verlag, 1993;pp:21-67.
2. Aguilar-Salinas A, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, y col. Características de los casos con dislipidemias mixtas en un estudio de población: resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. *Salud Publica Mex* 2002;44:546-53.
3. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
4. Fazio S, Linton MF. The role of fibrates in managing hyperlipidaemia: mechanisms of action and clinical efficacy. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:148-57.
5. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin* 2002;18:269-76.
6. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001;35:908-17.
7. Farnier M. Ezetimibe in hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract* 2002;56: 611-14.
8. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;24:729-41.
9. Kosoglou T, Statkevich P, Fruchart JC, Pember LJC, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between fenofibrate and ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1197-207.
10. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, Perevozskaya I, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2005;26:897-905.
11. McKenney JM, Farnier M, Lo KW, Bays HE, et al. Safety and efficacy of long-term co-administration of Fenofibrate and Ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1584-7.
12. Knopp RH, Gitter H, Truitt T. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;24:729-41.



Consecuencias metabólicas y cardiovasculares del síndrome de apnea obstructiva del sueño

José Luis Alva y Pérez*

RESUMEN

Desde la descripción original del síndrome de apnea obstructiva del sueño se sabe que se acompaña de daño cardiovascular. En los últimos 10 años aparecieron suficientes evidencias epidemiológicas y mecanísticas que afirmaron su papel etiológico en la hipertensión arterial sistémica, resistencia a la insulina, obesidad e hiperlipidemia, lo que resulta en aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares, particularmente en personas jóvenes. Los objetivos de esta revisión son: presentar de una manera comprensible y sucinta los datos clínicos más importantes y explicar por qué el síndrome de apnea obstructiva del sueño debe ser una prioridad para el médico internista, con el fin de que pueda ofrecer un mejor tratamiento a estos enfermos.

Palabras clave: apnea obstructiva, sueño, diabetes, hipertensión, obesidad, cardiopatía.

ABSTRACT

Since its original description, obstructive sleep apnea syndrome has been linked to cardiovascular morbidity. In the last 10 years, a sufficient amount of epidemiological and pathophysiological evidence has been published to implicate an etiological role of obstructive sleep apnea syndrome in the development of high blood pressure, insulin resistance, obesity and hyperlipidemia, which not only will result in cardiovascular morbidity but also in increased mortality, predominantly in younger patients. The purpose of this review is to present the most significant, current clinical data in a simple, understandable, and succinct way and to explain why obstructive sleep apnea syndrome must be considered to be a clinical priority for the internist so that he can better treat patients with this category of illness.

Key words: obstructive apnea, sleep, hypertension, diabetes, obesity, heart disease.

Desde su descripción inicial en 1976, al síndrome de apnea obstructiva del sueño se le ha relacionado con daño cardiovascular,¹ pero en 1998 Wilcox y col.² llamaron la atención acerca de la muy probable relación entre el síndrome de apnea obstructiva del sueño y el síndrome metabólico, inicialmente conocido como síndrome X; a esta asociación le denominaron síndrome Z por su relación con el sueño. Desde entonces, al síndrome de apnea obstructiva del sueño se le señala como una causa identificable de hipertensión arterial sistémica³ y como un factor importante

de diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina,⁴ por lo que varios grupos de investigadores buscan definir si ambos padecimientos, el síndrome metabólico y el de apnea obstructiva del sueño, actúan de manera independiente y si sus efectos son sinérgicos o se potencian.⁵⁻¹¹ Los conocimientos en esta área crecen a tal velocidad que varias revistas han dedicado recientemente algún artículo de revisión al tema,^{10,12-20} conocimiento que no puede ser ajeno a las revistas de medicina interna.²¹ Este trabajo pretende mostrar de manera comprensible y sucinta por qué el síndrome de apnea obstructiva del sueño es una prioridad para el internista, debido a la enorme gama de manifestaciones sistémicas que genera; se resaltan los conceptos y los datos publicados recientemente de sus efectos en áreas metabólicas y las repercusiones cardiovasculares. Asimismo, ante la epidemia de obesidad que padece México,²² el estudio y tratamiento inicial del paciente con síndrome de apnea obstructiva del sueño deben migrar de los complejos laboratorios de sueño, donde ahora se realizan, a la atención proporcionada por el médico internista, quien tiene el mayor y mejor contacto con el grupo de enfermos a tratar.²³

* Neumólogo, Director Médico de *Sleep Center International*

Correspondencia: Dr. José Luis Alva y Pérez. International Sleep Specialist. Plaza Renacimiento. Av. Paseo T. de la Republica 4210, local 10, Ciudad Juárez, Chihuahua, México.
Correo electrónico: dralvayperez@hotmail.com
Recibido: enero, 2009. Aceptado: febrero, 2009.

Este artículo debe citarse como: Alva PJL. Consecuencias metabólicas y cardiovasculares del síndrome de apnea obstructiva del sueño. *Med Int Mex* 2009;25(2):116-28.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO?

De acuerdo con la Academia Americana de Medicina del Sueño,²⁴ el síndrome se define como episodios de obstrucción de la vía aérea superior que impiden el paso de aire en forma parcial o total, durante lapsos de diez o más segundos, acompañados de desaturación de oxígeno o que provocan un microdespertar detectable por electroencefalograma; para considerarse patológicos estos eventos deben ocurrir más de cinco veces por hora de sueño y, desde el punto de vista clínico, acompañados de somnolencia excesiva. Los síntomas señalados por los pacientes como más frecuentes son apneas vistas por un familiar y el ronquido cotidiano e intenso.²⁵

El trastorno se inicia una vez que la faringe del paciente dormido es incapaz de mantener el tono muscular necesario para permitir el libre paso del aire y el esfuerzo que hace el enfermo al inhalar favorece el cierre de esa área, que se comporta como una resistencia de Starling.²⁶ Para recuperar la permeabilidad de la faringe se requiere una alerta o micro-despertar que puede carecer de traducción electroencefalográfica, pero es identificable por cambios transitorios en el sistema nervioso autónomo en niños²⁷ y en adultos.²⁸ Al lograr la apertura de la vía aérea, el paciente hiperventila transitoriamente y con la recurrencia de este ciclo de obstrucción y apertura se inician los cambios inflamatorios locales y sistémicos.

Almendros y col.,²⁹ en modelos en ratas, demostraron que al someterlas a cinco horas de ciclos de obstrucción y apertura de la vía aérea aparece en el paladar blando la expresión de marcadores genéticos pro-inflamatorios, como proteína inflamatoria de macrófagos 2, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina 1 β y P-selectina. En estudios en humanos dos grupos describieron que en las amígdalas de niños con síndrome de apnea obstructiva del sueño existe una marcada elevación en la expresión de leucotrienos,^{30,31} lo que implica una opción de tratamiento médico, al menos durante la infancia.^{32,33}

Además, la vibración inspiratoria que se produce en las paredes faríngeas durante el ronquido³⁴ desencadena un proceso inflamatorio que se ha relacionado con aterosclerosis en las arterias carótidas,³⁵⁻³⁹ lesiones que disminuyen con tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea.⁴⁰

ALTERACIONES SISTÉMICAS

Para entender todas las alteraciones sistémicas que el síndrome de apnea obstructiva del sueño provoca, es necesario explicar la magnitud del esfuerzo ventilatorio que se genera al luchar contra una vía aérea cerrada (evento parecido, pero no del todo semejante, a la maniobra de Müeller), cuando la presión intratorácica llega a ser, incluso, de menos de 90 cc de agua.⁴¹ Por estudios en voluntarios despiertos se sabe que los episodios de esfuerzo inspiratorio contra una resistencia producen una disnea más intensa y molesta que la que se provoca con el esfuerzo físico intenso,⁴² que son eventos nociceptivos capaces de producir elevación de las concentraciones de IL-6, TNF- α e IL-1 β ⁴³ y que, a semejanza del dolor somático, tienen vías neurales propias.^{44,45}

Durante las apneas estos cambios de presión intratorácica aumentan los gradientes transmurales de presión en las aurículas, los ventrículos y la aorta, con lo que afectan la función ventricular,⁴⁶⁻⁴⁹ favorecen el crecimiento auricular⁴⁶⁻⁴⁹ y la dilatación de la aorta torácica, con aumento en el riesgo de disección aórtica;⁵⁰ además, se incrementan la precarga y la poscarga, con lo que transitoriamente disminuye el gasto cardiaco con cada evento.^{51,52}

El daño no sólo es mecánico, ya que los ciclos de hipoxia-hiperoxia, semejantes a los que ocurren en lesiones por reperfusión repetida, establecen las condiciones necesarias para la aparición del estrés oxidativo,⁵³⁻⁵⁵ con producción de radicales libres y moléculas de adhesión capaces de lesionar el metabolismo celular;⁵⁶⁻⁵⁹ si bien las moléculas oxidantes reactivas pueden ser controladas por antioxidantes naturales, algunas de estas defensas también se han descrito como ineficientes en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.⁶⁰⁻⁶²

La hipoxemia intermitente puede ser más agresiva que la hipoxemia continua con activación de vías selectivas a través del NF- κ B⁶³ y, en modelos animales, se describe como causa de hipertensión arterial aun cuando la hipoxemia sólo haya sido intermitente.⁶⁴ Cuando se mantiene en forma crónica y se acompaña de una dieta rica en colesterol favorece la aterosclerosis⁶⁵ induce hipercolesterolemia y peroxidación hepática, aun en ausencia de obesidad.⁶⁶ La hipoxia intermitente se asocia con cambios anatómicos en el sistema nervioso central (con consecuencias cognitivas),⁶⁷ con reestructuración cardio-

vascular y respuesta anormal a estimulación simpática,⁶⁸ y con resistencia a la insulina, aun en ausencia de obesidad y de hiperactividad simpática.⁶⁹

En estudios realizados en humanos con síndrome de apnea obstructiva del sueño la gravedad de la hipoxemia explica la elevación del leucotrieno B₄,⁷⁰ la aparición de neuropatía periférica,⁷¹ la disminución de las concentraciones de adiponectina⁷² y la elevación de las concentraciones séricas de aminotransferasas;⁷³ además, es posible que la elevación de las concentraciones de endotelina 1 se relacione con ella⁷⁴ y con la baja disponibilidad de óxido nítrico plasmático,⁷⁵ al mismo tiempo que provoca concentraciones séricas elevadas de monóxido de carbono al terminar de dormir, cifras que se normalizan en el transcurso de la vigilia.⁷⁶ Finalmente, es muy probable que la hipoxemia participe en la génesis de aterosclerosis de las carótidas.⁷⁷

Parece evidente que el síndrome de apnea obstructiva del sueño conduce hacia un proceso inflamatorio sistémico,⁷⁸ con elevación de marcadores diversos, como la adhesividad-agregación eritrocitaria,⁷⁹ isoprostanos y citocinas, particularmente la IL-6,⁸⁰ el TNF- α ⁸¹ (con disminución de las concentraciones plasmáticas del receptor 1 del TNF- α ⁸²) y de la proteína C reactiva,⁸³ que se describe elevada desde edades tempranas.⁸⁴ Esto último sugiere que el daño sistémico secundario al síndrome de apnea obstructiva del sueño se inicia desde la infancia, con disfunción endotelial desde edades pediátricas,^{9,85,86} que persiste durante el resto de la vida;⁸⁷⁻⁹² sin embargo, las mujeres, a partir de la adolescencia, tienen protección probablemente más anatómica que hormonal, ya que en los hombres esto no sucede y si el niño ronca, es muy probable que siga roncando de joven.⁹³ Las alteraciones básicas, hipoxemia a hipercapnia, descritas como intermitentes durante el sueño, en casos graves pueden llegar a ser continuas y persistir durante la vigilia.^{94,95}

En resumen, existen múltiples mecanismos que ayudan a explicar cómo el síndrome de apnea obstructiva del sueño, al alterar de modo simultáneo dos funciones básicas del humano: dormir y respirar, desencadena una serie de eventos nocivos, con variadas repercusiones sistémicas. A continuación se revisan las alteraciones metabólicas relacionadas con el síndrome de apnea obstructiva del sueño más importantes y sus repercusiones en el sistema cardiovascular.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA Y SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

La prevalencia de hipertensión arterial es tan alta en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño que los cuestionarios que se utilizan para el tamizaje de la enfermedad consideran la existencia del síndrome como punto a favor.^{96,97}

Asimismo, al menos 30% de los pacientes hipertensos sufre síndrome de apnea obstructiva del sueño,^{98,99} este porcentaje se incrementa a 70% o más si la hipertensión arterial es resistente, definida ésta como $\geq 140/90$ mmHg pese a recibir tres o más medicamentos antihipertensivos a la dosis máxima recomendada.^{100,101} Los estudios que demuestran que el síndrome de apnea obstructiva del sueño precede y predice la hipertensión arterial son el *Wisconsin Sleep Cohort Study*¹⁰² y el *Sleep Heart Health Study*.¹⁰³ En el primero, el riesgo de sufrir hipertensión arterial se triplicó en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y en el seguimiento longitudinal la asociación entre el síndrome y la aparición de hipertensión arterial dependió del número de apneas o hipopneas que ocurren por hora de sueño (índice apnea-hipopnea) y fue independiente de factores de confusión.¹⁰⁴ El *Sleep Heart Health Study*, que incluyó más de 6,000 sujetos entre la quinta y séptima décadas de la vida, describió aumento de la prevalencia de hipertensión arterial conforme se agrava el índice apnea-hipopnea (proporción de disparidad [OR]: 1.37 cuando existen ≥ 30 eventos/hora de sueño), en comparación con individuos sin apneas.¹⁰³

Entre los mecanismos propuestos para explicar por qué el síndrome de apnea obstructiva del sueño conduce a hipertensión arterial está la hiperactividad simpática,^{105,106} se sabe que esta activación adrenérgica es independiente de la obesidad,¹⁰⁷ pero se añade a la que provoca ésta, aunque es posible que la hipoxemia recurrente participe en ella a través de estimulación de quimiorreceptores carotídeos,¹⁰⁸ lo que explica la mejoría parcial de estas anomalías al administrar oxígeno al 100%.¹⁰⁹ Otros mecanismos descritos son el incremento de endotelina^{174,110-111} y alteraciones en los perfiles de renina y aldosterona,¹¹² particularmente cuando la hipertensión es resistente.¹¹³ La prueba de fuego es comprobar si el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea disminuye la presión arterial en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y la evidencia sugiere que los mejores pacientes para lograr

este resultado son los que padecen hipersomnía,^{114,115} pero no aquéllos sin exceso de sueño¹¹⁶ y que sólo mejoran los que reciben tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea de manera regular y por tiempo suficiente,^{117,118} particularmente si la hipertensión es resistente a tratamiento médico convencional.¹¹⁹

RESISTENCIA A LA INSULINA, DIABETES Y SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Cuando menos 40% de los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño padecen diabetes mellitus tipo 2¹²⁰ y al menos una cuarta parte de los pacientes con diabetes mellitus 2 sufren el síndrome de apnea obstructiva del sueño.¹²¹ Es probable que la neuropatía autonómica diabética, al favorecer el cierre de la faringe durante el sueño, incremente el riesgo de apneas, al menos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.¹²² La relación de causalidad entre ambos padecimientos es difícil de establecer debido, entre otras razones, a la obesidad como factor de confusión, difícil de evitar en ambas enfermedades. Varios trabajos describen al síndrome de apnea obstructiva del sueño como responsable de resistencia a la insulina independiente de la obesidad,^{120,123-125} pero hay tres estudios cuyos resultados aclaran el panorama. Iiyory y col.,⁶⁹ en un modelo con ratones sin obesidad, describen que la hipoxemia intermitente es causa de resistencia a la insulina, lo que explica por qué la severidad de la hipoxemia es el parámetro polisomnográfico que mejor se asocia con intolerancia a la glucosa en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.¹²⁶ Barceló y col.¹²⁷ demuestran que los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño e hipersomnía tienen cifras altas de glucosa y de colesterol y un índice HOMA (índice modelo de valoración de la homeostasia) alto, hallazgos inexistentes en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño sin exceso de sueño y en los controles sanos; además, la resistencia a la insulina se relaciona estadísticamente con la severidad de la somnolencia, con el índice de alertas y con el nadir de las cifras de saturación de oxígeno. En el tercer estudio, Punjabi y Beamer¹²⁸ describen, en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño, disminución de la sensibilidad a la insulina y de la función de las células β del páncreas, dependientes de la severidad de la hipoxemia e independientes de la obesidad.

Se ha observado que los pacientes que reciben tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea por tiempo suficiente mejoran,^{118,129} particularmente si sufren sueño excesivo.¹²⁷ Habrá que vigilar si el sueño en exceso es el marcador que distingue a los pacientes con mayor susceptibilidad a sufrir daño metabólico.¹³⁰

OBESIDAD Y SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

El síndrome de apnea obstructiva del sueño afecta a individuos sin sobrepeso, pero el factor de riesgo más importante de padecer el síndrome es la obesidad. El incremento de 10% de peso corporal aumenta hasta seis veces el riesgo de apneas, mientras que la reducción de 10% de peso corporal disminuye 26% el índice apnea-hipopnea;¹³¹ cada aumento de 6 kg/m² en el índice de masa corporal (IMC) aumenta más de cuatro veces el riesgo de padecer síndrome de apnea obstructiva del sueño.¹³² En México, el síndrome de apnea obstructiva del sueño afecta a más de 90% de los pacientes con obesidad mórbida y persiste en una tercera parte aun después de cirugía bariátrica exitosa.¹³³ La obesidad visceral parece ser más importante que el IMC,¹³⁴ ya que la magnitud de la circunferencia de la cintura por adiposidad (más de 104 cm en hombres y de 99 cm en mujeres) es un marcador del síndrome de apnea obstructiva del sueño más preciso, incluso, que la circunferencia del cuello.¹³⁵

Varios grupos sugieren que, desde el punto de vista teórico, existe la posibilidad de que el síndrome de apnea obstructiva del sueño provoque obesidad.¹³⁶⁻¹⁴¹ Hay evidencia epidemiológica de que la privación de sueño aumenta el riesgo de padecer obesidad,¹⁴² quizá por alteraciones en la leptina,¹⁴³ hormona que se produce en los adipocitos y tiene efectos en el hipotálamo como regulador del apetito y como estimulante de la ventilación. El sueño insuficiente también disminuye la tolerancia a la glucosa y provoca resistencia a la insulina.¹⁴⁴ Por definición, los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño no tienen un sueño consolidado y funcionalmente están privados de sueño; algunos tienen resistencia a la insulina,^{123,124,127,128} así como concentraciones altas de grelina y de leptina que se han explicado como resistencia a la misma,¹⁴⁵ son independientes del grado de obesidad, pero se relacionan con la severidad de la hipoxemia¹⁴⁶ y de la hipercapnia;¹⁴⁷ la elevación de leptina se corrige al tratar correctamente

las apneas.¹⁴⁸ Además, se han descrito alteraciones en las concentraciones de orexina A,¹⁴⁹ hormona que se produce en centros hipotalámicos y regula, en parte, el apetito y la actividad física. El síndrome de apnea obstructiva del sueño también disminuye las concentraciones de adiponectina, debido, quizá, al estrés por hipoxia, pero con recuperación inmediata al recibir tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea.⁷² Asimismo, los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño tienen concentraciones elevadas del neuropéptido Y—neurotransmisor que interactúa con la leptina en el control del peso corporal y el gasto energético— que son independientes de la obesidad y se reducen con tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea;¹⁵⁰ el neuropéptido Y se eleva en ratas privadas de sueño, lo que resulta en hiperfagia.¹⁵¹ Acorde con esto, se sabe que el paciente con síndrome de apnea obstructiva del sueño no sólo come más, sino que su apetito se orienta a los alimentos altamente calóricos.¹⁵²

La hipersomnia en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño identifica a quienes tienen función cardíaca disminuida, medida por cardiografía por impedancia,¹⁵³ y en los sujetos con función ventricular conservada en reposo el síndrome de apnea obstructiva del sueño disminuye la respuesta cardíaca normal al ejercicio;¹⁵⁵ estos hallazgos permiten suponer que los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño serán más proclives al sedentarismo que a la actividad física cotidiana, con lo que se completa un círculo vicioso que favorece el aumento de peso.

ALTERACIONES CARDIOVASCULARES Y SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

El síndrome de apnea obstructiva del sueño es una enfermedad que incrementa el riesgo de muerte,¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ particularmente en gente joven,¹⁵⁸ y como causa se ha propuesto, sobre todo, al daño cardiovascular,¹⁵⁹ descrito inicialmente en forma de casos aislados¹⁶⁰ y series pequeñas,¹⁶¹ que corroboran estudios epidemiológicos más amplios.¹⁶² En los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño, además de los mecanismos descritos hasta aquí, existen alteraciones plaquetarias,¹⁶³ cambios protrombóticos varios,¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ así como incremento de lesiones aterosclerosas asintomáticas en arterias coronarias,¹⁶⁷ por lo que no sorprende que exista una asociación cada vez más evidente entre el síndrome de apnea obstructiva del

sueño y cuando menos cuatro manifestaciones de lesión cardiovascular:

Arritmias cardíacas: incluso 50% de los pacientes que sufren fibrilación auricular padecen síndrome de apnea obstructiva del sueño.¹⁶⁸ En el análisis de la cohorte del *Sleep Heart Health Study*¹⁶⁹ la prevalencia de fibrilación auricular se incrementa 1.2 a 5.3%, al comparar pacientes con y sin síndrome de apnea obstructiva del sueño (OR: 4.02, intervalo de confianza [IC]: 1.03-15.75), mientras que en un estudio retrospectivo de más de 3,500 adultos, la obesidad y la hipoxemia predijeron la fibrilación auricular en los pacientes menores de 65 años de edad.¹⁷⁰ En pacientes con marcapaso permanente se ha descrito una prevalencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño hasta de 59%,¹⁷¹ mientras que el riesgo de taquicardia ventricular y de arritmias ventriculares complejas también está elevado en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.¹⁷²

Insuficiencia cardíaca: la prevalencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica es de 11 a 53%;¹⁷³⁻¹⁷⁵ cuando los pacientes seleccionados tienen disfunción diastólica y función sistólica conservada la prevalencia llega a 55%,¹⁷⁶ mientras que el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño es de más del doble que en la población general¹⁶² (OR: 2.38), esto se debe a que en los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño se han descrito alteraciones funcionales del ventrículo izquierdo diastólicas¹⁷⁷ y sistólicas,¹⁷⁸ así como cambios morfológicos con aumento de la masa ventricular izquierda,¹⁷⁹ lo que se relaciona con la intensidad del índice apnea-hipopnea y de la hipoxemia (OR: 1.78, IC: 1.14-2.79) al comparar pacientes con índice apnea-hipopnea mayor de 30 vs menor de 5, este hallazgo es independiente de factores de confusión, aunque empeora si el paciente padece, además, hipertensión arterial.⁴⁸ El daño miocárdico no se limita al ventrículo izquierdo, ya que también existe disfunción del derecho,^{180, 181} hallazgo que se describe desde edades tempranas.¹⁸²

En pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño e insuficiencia cardíaca la pregunta más importante es, de nuevo, si la presión positiva continua en la vía aérea ofrece alguna utilidad y la respuesta parece ser afirmativa, ya que no sólo mejora la función ventricular,^{183, 184} sino también reduce la morbilidad y la mortalidad, siempre y cuando los pacientes la reciban en número suficiente

de horas, durante un tiempo razonable.¹⁸⁵ Sorprendentemente la hipersomnia no es un síntoma frecuente en esta población,¹⁸⁶ lo que debe tomarse en cuenta para el apego al tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea.

Isquemia e infarto de miocardio: desde hace más de una década se sabe que la prevalencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con enfermedad coronaria es elevada al compararla con sujetos sin apnea.¹⁸⁷ En una serie de 392 pacientes enviados para realización de angiografía coronaria por daño isquémico,¹⁸⁸ la prevalencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño fue de 54%, mientras que en pacientes referidos a un laboratorio del sueño después de excluir a aquéllos con cardiopatía isquémica conocida,¹⁸⁹ la incidencia de eventos isquémicos se triplicó en siete años. Al comparar a pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño contra sujetos que sólo roncaban, se observó que de los 28 eventos con desenlace fatal de ese estudio, ocho sucedieron en el grupo con síndrome de apnea obstructiva del sueño contra uno solo en el grupo de roncadores ($p < 0.001$), debido a que las lesiones coronarias por aterosclerosis parecen ser más frecuentes y más intensos en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño que en pacientes sin apneas.¹⁹⁰

El efecto cardioprotector que normalmente tiene el sueño se pierde cuando hay cardiopatía isquémica, ya que la intensa estimulación simpática del soñar en las fases REM (que ocupan 25% del sueño) precipita eventos isquémicos¹⁹¹ y en la fase NREM, cuando normalmente hay periodos de disminución de la presión arterial y bradicardia secundarios a tono vasoconstrictor simpático disminuido y aumento en la descarga vagal, el miocardio sufre isquemia con acinesia de la pared ventricular, al menos en modelos animales con lesiones coronarias provocadas.¹⁹²

Por lo anterior, no es de sorprender que durante el sueño de estos pacientes se hayan descrito alteraciones electrocardiográficas isquémicas que mejoran con el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea,^{193,194} tampoco sorprende que el horario nocturno de muerte súbita (entre las 22 y las 6 horas) de los pacientes con diagnóstico de síndrome de apnea obstructiva del sueño sea tan diferente al de la población general, en quienes el pico es totalmente matutino.¹⁹⁵

Hay estudios que apoyan la presión positiva continua en la vía aérea en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño para disminuir el riesgo de muerte por

eventos cardiovasculares,^{159,196} lo que deberá corroborarse en protocolos prospectivos, controlados, doble ciego.

Enfermedad cerebro-vascular y síndrome de apnea obstructiva del sueño: hace más de dos décadas se describió al ronquido como factor de riesgo de enfermedad cerebro-vascular,¹⁹⁷ ahora se sabe que el síndrome de apnea obstructiva del sueño se relaciona con la aparición de infartos silenciosos.^{198,199} En un estudio epidemiológico longitudinal con un seguimiento de 1,022 sujetos sin cardiopatía al inicio del estudio, el síndrome de apnea obstructiva del sueño duplicó el riesgo de enfermedad cerebrovascular o de muerte, este riesgo crece con la intensidad de las apneas y es independiente de factores de confusión.²⁰⁰ Hallazgos semejantes se describen en población entre 70 y 100 años de edad,²⁰¹ mientras que en un estudio prospectivo de pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y cardiopatía isquémica seguidos durante 10 años,¹⁸⁸ el riesgo de enfermedad cerebrovascular se triplicó (proporción de riesgo [HR] 2.89, IC: 1.37-6.09), al comparar con pacientes sin apnea y es independiente de factores de confusión. Cuando los pacientes estudiados ya tuvieron un evento vascular cerebral, el síndrome de apnea obstructiva del sueño resulta un marcador de muerte^{202,203} debido a que, además de todos los mecanismos descritos, cada episodio de apnea afecta al flujo sanguíneo cerebral,^{161,204} alteración que puede extenderse a los periodos de vigilia^{205, 206} y disminuye con tratamiento.

En teoría, el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea en esta población no parece fácil, pero en un estudio prospectivo se observó que el apego es semejante al que se obtiene en pacientes sin daño neurológico.²⁰⁷

HÍGADO Y LÍPIDOS

En niños con síndrome de apnea obstructiva del sueño Gozal y col.⁹ describieron concentraciones elevadas de LDL y bajas de HDL, que se revierten al corregir la obstrucción, lo mismo sucede con las concentraciones de HDL-C en adultos.^{165,208} Estas alteraciones pueden explicarse por los episodios repetidos de hipoxemia^{66,165} y por el efecto simpático adrenérgico y la consecuente lipólisis.²⁰⁹

Las concentraciones séricas de aminotransferasas son altas en 20 a 30% de los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y obesidad,^{210,211} quizá por efecto de la hipoxemia intermitente,⁷³ con la aparición de

esteatohepatitis no alcohólica en algunos pacientes.²¹²⁻²¹³ El grupo de la Universidad Johns Hopkins propuso que el daño hepático es, inicialmente, consecuencia de la inflamación sistémica del paciente obeso, con hígado graso y la hipoxemia crónica intermitente del síndrome de apnea obstructiva del sueño desencadena la progresión a lesiones más graves.²¹³

CONCLUSIONES

Cuando dos actividades básicas del humano (respirar y dormir) se ven afectadas de manera simultánea, como ocurre en el síndrome de apnea obstructiva del sueño, las alteraciones que ocurren en el organismo tienen repercusiones que trastornan prácticamente todas las esferas del ser.

Si el síndrome de apnea obstructiva del sueño es parte del síndrome metabólico o si sus repercusiones se superponen, son aditivas o se potencian entre ellas se definirá en un futuro probablemente cercano. Por el momento, hay datos epidemiológicos y mecanicistas que orientan para que el médico internista no se limite a investigar actividades y a recomendar tratamiento durante los episodios de vigilia del enfermo, como la alimentación y el ejercicio, sino que debe tomar en cuenta la cantidad y la calidad del sueño de todos sus pacientes y ser capaz de identificar, diagnosticar y enviar a tratamiento a quienes padecen síndrome de apnea obstructiva del sueño.

REFERENCIAS

- Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics* 1976;58:23-30.
- Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. Syndrome Z: The interactions of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 52 Suppl 3:25-28.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman CW, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
- Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KGM, Zimmet PZ. Sleep disordered breathing and type 2 diabetes. A Report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diab Res Clin Pract* 2008;81:2-12.
- Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007;3:467-472.
- Harsh IA. Metabolic disturbances in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir Rev* 2007;16:196-202.
- McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:190-195.
- Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007;131:1387-1392.
- Gozal D, Capdevila AS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1142-1149.
- Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT, Brown CD, McFarlane SI. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Role of the Metabolic Syndrome and its components. *J Clin Sleep Med* 2008;4:261-272.
- Redline S, Storer-Isser A, Rosen CL, Johnson NL, et al. Association between metabolic syndrome and sleep disordered breathing in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:401-408.
- Terán J, Alonso ML, Cordero J, Ayuela-Azcarate JM, Monserrat-Canal JM. Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño y corazón. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:718-724.
- Harsch IA. Metabolic disturbances in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir Rev* 2007;16:196-202.
- Buyse B, Hedner J, and the participants of working group 2. Sleep apnea, hypertension and vascular disease: where are we now. *Eur Respir Rev* 2007; 16:169-182.
- McNicholas WT, Bonsignore MR, and the Management Committee of EU CAB26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanism and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156-78.
- Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest* 2008;133:496-506.
- Lam JCM, Ip MSM. An update on obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Current Opin Pulm Med* 2008;13:484-89.
- López-Jiménez F, Sert-Kuniyoshi FH, Apoor G, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea Implications for Cardiac and Vascular Disease. *Chest* 2008;133:793-804.
- Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease; An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation, scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing Council. *Circulation* 2008; 118:DOI:10.1161/circulationaha.107.189420. Downloaded from cir.Ahajournals.org on July 29, 2008.
- Levy P, Pepin JL, Arnaud C, Tamisier R, et al. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *Eur Respir J* 2008;32:1082-1095.
- Zamarrón C, García-Paz V, Riveiro A. Obstructive sleep apnea is a systemic disease. Current evidence. *Eur J Int Med* 2008;19:390-398.
- Violante OR, Porres A. Diabetes: un enfoque epidemiológico y preventivo. *Med Int Mex* 2005;21:386-92.
- Lavie P. Sleep Medicine, Time for a Change. *J Clin Sleep Med* 2006;2:207-211.
- American Sleep Disorder Association. International classification of sleep disorders. 2nd ed. pocket version. Diagnostic and Coding Manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005; pp 43-46

25. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-89.
26. Nguyen ATD, Yim S, Malhotra A. Pathogenesis. Obstructive Sleep Apnea. Pathophysiology, comorbidities and consequences. New York: Kushida CA. 2007:171-195.
27. O'Donnell CP, Allan L, Atkinson P, Schwartz AR. The effect of upper airway obstruction and arousal on peripheral arterial tonometry in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:965-971.
28. Castiglioni P, Lombardi C, Di Rienzo M, Lugaesi E, et al. What are the causes of excessive daytime sleepiness in patients with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2008;32:526-527.
29. Almendros I, Carrera A, Ramírez J, Montserrat J, et al. Upper airway collapse and reopening induce inflammation in a sleep apnoea model. *Eur Respir J* 2008;32:399-404.
30. Goldbart AD, Goldman JL, Li RC, Brittan KR, Tauman R, Gozal D. Differential expression of cysteinyl leukotriene receptors 1 and 2 in tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome or recurrent infection. *Chest* 2004;126:13-18.
31. Kaditis AG, Ioannou MG, Chaidas K, Alexopoulos EI, et al. Cysteinyl Leukotriene receptors are expressed by tonsillar T cells of children with obstructive sleep Apnea. *Chest* 2008;134:324-331.
32. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Intranasal Budesonide. Treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2008;122:e149-e155. (doi:10.1542/peds.2007-3398) Published online July 1, 2008.
33. Goldbart AD, Goldman JL, Veiling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:364-370.
34. Puig F, Rico F, Almendros I, Montserrat JM, Navajas D, Farré R. Vibration enhances interleukin-8 release in a cell model of snoring-induced airway inflammation. *Sleep* 2005;28:1312-1316.
35. Amatoury J, Howitt L, Wheatley JR, Avolio A, Amis TC. Snoring-related energy transmission to the carotid artery in rabbits. *J Appl Physiol* 2006;100:1547-1553.
36. Almendros I, Acerbi I, Puig F, Montserrat JM, Navajas D, Farré R. Upper-airway inflammation triggered by vibration in a rat model of snoring. *Sleep* 2007;30:225-227.
37. Lee SA, Amis TC, Byth K, Larcos G, et al. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep* 2008;31:1207-1213.
38. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:625-630.
39. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger AM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:613-618.
40. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:706-712.
41. Wu HD, Tang J, Jolley C, Steier J, et al. Neural respiratory drive during apnoeic events in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2008;31:650-657.
42. Banzett RB, Pedersen SH, Schwarstein RM, Lansing RW. The affective dimension of laboratory dyspnea. Air hunger is more unpleasant than Work/Effort. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1384-1390.
43. Vassilakopoulos T, Katsaounou P, Karatza MH, Kollintza A, Zakynthinos S, Roussos C. Strenuous resistive breathing induces plasma cytokines. Role of Antioxidants and Monocytes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1572-1578.
44. Peiffer C, Poline JB, Thivard L, Aubier M, Samson Y. Neural substrates for the perception of acutely induced dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 951-957.
45. Von Leupoldt A, Sommer T, Kegat S, Baumann HJ, et al. The Unpleasantness of perceived dyspnea is processed in the anterior insula and amygdala. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1026-1032.
46. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005;112:375-383.
47. Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, Gami AS, et al. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2007;99:1298-1302.
48. Moro JA, Almenar L, Fernández-Fabrellas E, Ponce S, Blanquer R, Salvador A. Análisis de las alteraciones ecocardiográficas del síndrome de apneas e hipopneas del sueño y su modificación con la presencia de hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:49-57.
49. Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, Olson EJ, et al. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest* 2007;132:1863-1870.
50. Sampol G, Romero O, Salas A, Tovar JL, et al. Obstructive sleep apnea and thoracic aorta dissection. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1528-1531.
51. Hall MJ, Ando SI, Floras JS, Bradley TD. Magnitude and time course of hemodynamic response to Mueller maneuvers in patients with congestive heart failure. *J Appl Physiol* 1998;85:1476-1484.
52. Parker JD, Brooks D, Kozar LF, Render-Teixeira CL, et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1888-1896.
53. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16 Suppl 1:15-22.
54. Budhiraja, R. Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007; 3:409-415.
55. Suzukia YJ, Jainb V, Parka AM, Dayc RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med* 2006;40:1683-1692.
56. Shultz R, Mahmoudi S Hattar K, Sibelius U, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:566-570.
57. Dyugovkaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:934-939.

58. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Yukinori O, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005;127:1674-1679.
59. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:369-375.
60. Lavie L, Vishnesky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004;27:123-128.
61. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Vila M, et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2006;27:756-760.
62. Faure P, Tamisier R, Baguet JP, Favier A, et al. Impairment of serum albumin antioxidant properties in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2008;31:1046-1053.
63. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005;112:2660-2667.
64. Fletcher EC, Lesske J, Qian W, Miller CC 3rd, Unger T. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension* 1993;19:555-561.
65. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, Bevans S, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1290-1297.
66. Li J, Savransky V, Nanayakkara A, Smith PL, O'Donnell CP, Polotsky VY. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2007;102: 557-563.
67. Row BW, Liu R, Xu W, Kheirandish L, Gozal D. Intermittent hypoxia is associated with oxidative stress and spatial learning deficits in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1548-1553.
68. Dematteis M, Julien C, Guillermet C, Sturm N, et al. Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodeling in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:227-235.
69. Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:851-857.
70. Lefebvre B, Pepin JL, Baguet JP, Tamisier R, et al. Leucotriene B4: early mediator of atherosclerosis in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2008;32:113-120.
71. Mayer P, Dematteis M, Pepin JL, Wuyam B, et al. Peripheral neuropathy in sleep apnea. A tissue marker of the severity of nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:213-219.
72. Nakagawa Y, Kishida K, Kihara S, Sonoda M, et al. Nocturnal reduction in circulating adiponectin concentrations related to hypoxic stress in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Physiol End Met* 2008;294:E 778-784.
73. Norman D, Bardwell W, Arosamena F, Nelesen R, et al. Serum aminotransferase levels are associated with markers of hypoxia in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008;31:121-126.
74. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999;17:61-66.
75. Schulz R, Schmidt D, Blum A, Lopes-Ribeiro X, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000;55:1046-1051.
76. Kobayashi M, Miyazawa N, Takeno M, Murakami S, et al. Circulating carbon monoxide level is elevated after sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2008;134:904-910.
77. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005;128:3407-3412.
78. Hirshkowitz M. The clinical consequences of obstructive sleep apnea and associated excessive sleepiness. *J Fam Pract.* 2008;57S:9-16.
79. Peled N, Kassirer M, Kramer MR, Rogowski O, et al. Increased erythrocyte adhesiveness and aggregation in obstructive sleep apnea syndrome. *Thrombosis Res* 2008;121:631-636.
80. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, et al. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 2002;122:1162-1167.
81. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, et al. Elevated production of tumor necrosis factor alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;126:1473-1476.
82. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Hernanz A, et al. CPAP decreases plasma levels of soluble tumor necrosis factor- α receptor 1 in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2008;32:1009-1015.
83. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep-disordered breathing independent of adiposity. *Sleep* 2007;30:29-34.
84. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner L, Storfer-Isser A, et al. Variation of C-Reactive protein levels in adolescents. Association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation* 2005;111:1978-1984.
85. Goldbart AD, Krishna J, Li RC, Serpero LD, Gozal D. Inflammatory mediators in exhaled breath condensate of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2006;130:143-148.
86. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Serpero L, Capdevila OS, Dayyat E. Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged nonobese children: effect of adenotonsillectomy. *Circulation* 2007;116:2307-2314.
87. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:354-360.
88. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:348-353.
89. Itzhaki S, Lavie L, Pillar G, Tal G, Lavie P. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea measured by peripheral arterial tone response in the finger to reactive hyperemia. *Sleep* 2005;28:594-600.
90. Lattimore JL, Wilcox I, Skilton M, Langenfield M, Celer-Majer DS. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax* 2006;61:491-495.
91. El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, Mankowski CR. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1186-1191.

92. Kohler M, Craig S, Nicoll D, Lesson P, Davies RJO, Stradling JR. Endothelial function and arterial stiffness in minimally symptomatic obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:984-988.
93. Sánchez-Armengol A, Ruiz-García A, Carmona-Bernal C, Botebol-Benhamou G, et al. Clinical and polygraphic evolution of sleep related breathing disorders in adolescents. *Eur Respir J* 2008;32:1016-1022.
94. Farfulla F, Grassi M, Taurino AE, D'Artavilla LN, Trencin R. The relationship of daytime hypoxemia and nocturnal hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2008;31:249-255.
95. Kawata N, Tatsumi K, Terada J, Tada Y, et al. Day time hypercapnea in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2007;132:1832-1838.
96. Flemmons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE. Likelihood ratios for sleep apnea clinic prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1279-1285.
97. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-491.
98. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;103:190-195.
99. Sjöström C, Lindberg E, Elmasry A, Hägg A, Svärdsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax* 2002;57:602-607.
100. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 119:2271-2277.
101. Goncalves S, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva O, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007;132:1858-1862.
102. Young T, Peppard PE, Palta M, Kla KM, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157:1746-1752.
103. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000;283:1829-1836.
104. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-1384.
105. Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, Fletcher JG. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep* 1987;10:35-44.
106. Waradekar NV, Sinoway LI, Zillich CW, Leuenberger UA. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1333-1338.
107. Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell'Oro R, et al. Obstructive Sleep Apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension* 2005;46:321-325.
108. Hedner JA, Wilcox I, Laks L, Grunstein RR, Sullivan CE. A specific and potent effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1420-1425.
109. Narckiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Philips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 97:943-945.
110. Saarelainem S, Hasan J. Circulating endothelin-1 and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000;16:794-795.
111. Gjørup PH, Sadauskienė L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hyperten* 2007;20:44-52.
112. Follenius M, Krieger J, Krauth MO, Sforza F, Bradenberger G. Obstructive sleep apnea treatment: Peripherals and central effects on plasma rennin activity and aldosterone. *Sleep* 1991;14:211-217.
113. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007;131:453-459.
114. Barbe F, Mayoraes LR, Duran J, Masa JF, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep but no daytime sleepiness: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;34:1015-1023.
115. Robinson GV, Langford BA, Smith DM, Stradling JR. Predictors of blood pressure fall with continuous positive airway pressure (CPAP) treatment of obstructive sleep apnoea (OSA). *Thorax* 2008;63:855-859.
116. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. CPAP does not reduce blood pressure in non-sleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J* 2006;27:1229-1235.
117. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73.
118. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnokova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest* 2008;134:686-692.
119. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003;21:241-247.
120. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003;22:156-160.
121. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive Sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006;61:945-950.
122. Bottini P, Redolfi S, Dottorini ML, Tantucci C. Autonomic Neuropathy increases the risk of obstructive sleep apnea in obese diabetics. *Respiration* 2008; 75:265-271.
123. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-676.
124. Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677-682.
125. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverly PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735-741.

126. Sulit L, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Redline S. Differences in polysomnography predictors for hypertension and impaired glucose tolerance. *Sleep* 2006;29:777-783.
127. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Martínez P, et al. Insulin Resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnea. *Thorax* 2008;63:946-950.
128. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 published on line November 14, 2008 as doi:10.1164/rccm.200809-1392OC, downloaded on november 15 2008.
129. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, Weintz O, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 2004;169:156-162.
130. Montserrat JM, Garcia-Rio F, Barbé F. Diagnostic and therapeutic approach to nonsleepy apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:6-9.
131. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-3021.
132. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893-900.
133. Valencia-Flores M, Orea A, Castaño VA, Resendiz M, Rosales M, Rebollar V, et al. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res* 2000;8:262-269.
134. Vgontzas AN, Biler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 2003;254:32-44.
135. Davidson TM, Patel MR. Waist circumference and sleep disordered breathing. *Laryngoscope* 2008;118:339-347.
136. Tasali E, Van Cauter E. Sleep-disordered breathing and the current epidemic of Obesity. Consequence or contributing factor. *Am J Resp Crit Care Med* 2002;165:562-563.
137. Brown LK. A waist is a terrible thing to mind: Central Obesity, the metabolic syndrome, and sleep apnea hypopnea syndrome *Chest* 2002;122:774-777.
138. Patel SR. Shared genetic risk factors for obstructive sleep apnea and obesity. *J Appl Physiol* 2005;99:1600-1606.
139. Quan SF, Budhiraja R, Parthasarathy S. Is there a bidirectional relationship between obesity and sleep-disordered breathing? *J Clin Sleep Med* 2008;4:210-211.
140. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea. The Chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 2:303-309.
141. Mehra R, Redline S. Sleep apnea: A proinflammatory disorder that coaggregates with obesity. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1096-1102.
142. Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: Analyses of the NHANES I. *Sleep* 2005 28:1289-1296.
143. Mullington JM, Chan JL, VanDongen HPA, Szuba MP, et al. Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men. *J. Neuroendocrin* 2003;15:851-854.
144. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005;99:2008-2019.
145. Ciftci, TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2005;72:395-401.
146. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005;127:716-721.
147. Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, et al. Fat accumulation, leptin, and hypercapnea in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome *Chest* 2005;127:543-549.
148. Sanner BM, Kollhosser P, Buechner N, Zidek W, Tepel M. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2004;23:601-604.
149. Igarashi N, Tatsumi K, Nakamura A, Sakao S, et al. Plasma Orexin-A levels in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2003;124:1381-1385.
150. Barceló A, Barbé F, Llopart E, De la Peña M, et al. Neuropeptide Y and Leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Role of Obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:183-187.
151. Koban M, Sita LV, Le WW, Hoffman GE. Sleep deprivation of rats: the hyperphagic response is real. *Sleep* 2008;31:927-933.
152. Vazquez MM, Goodwin JL, Drescher AA, Smith TW, Quan SF. Associations of dietary intake and physical activity with sleep disordered breathing in the Apnea Positive Pressure- Long-term efficacy study (APPLES). *J Clin Sleep Med* 2008;4:411-418.
153. Choi JB, Nelesen R, Loreda JS, Mills PJ, et al. Sleepiness in obstructive sleep apnea: a harbinger of impaired cardiac function? *Sleep* 2006;29:15332-1536.
154. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Mediano O, et al. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome reversibly depresses cardiac response to exercise. *Eur Heart J* 2006;27:207-215.
155. He J, Kruger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 patients. *Chest* 1988;94:9-14.
156. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, et al. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008;31:1071-1078.
157. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: The Busselton Health Study. *Sleep* 2008;31:1079-1085.
158. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in men with sleep apnea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005;25:1-7.
159. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053.
160. Chaudhary BA, Ferguson DS, Speir WA. Pulmonary edema as a presenting feature of sleep apnea syndrome. *Chest* 1982;82:122-124.
161. Fisher AQ, Chaudhary BA, Taormina MA, Akhtar AB. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest* 1992;102:1402-1406.

162. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
163. Bobinsky G, Millar M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation. *Chest* 1995;108:625-630.
164. Von Kanel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest* 2003;124:1956-1967.
165. Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, Davies RJ, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: Data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004;59:777-782.
166. Von Kanel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest* 2007;131:733-739.
167. Sorja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008;133:927-933.
168. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364-367.
169. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing. The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:910-916.
170. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, et al. Obstructive sleep apnea, obesity and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:565-571.
171. Garrigue S, Pépin JL, Defave P, Murgatroyd F, et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation* 2007;115:1703-1709.
172. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J* 2008;29:1662-1669.
173. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbernt WS, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154-2159.
174. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1101-1106.
175. Ferrier K, Campbell A, Yee B, Richards, et al. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest* 2005;128:2116-2122.
176. Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest* 1997;111:1488-1493.
177. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoën-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122:1133-1138.
178. Chami HA, Deverux RB, Gottdiener JS, Mehra R, et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep disordered breathing: The sleep heart health study. *Circulation* 2008;117:2599-2607.
179. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Özkurt S, Gür S, Özalp G, Evyapan F. Effects of CPAP on right ventricular myocardial performance index in obstructive sleep apnea patients without hypertension. *Respiratory Research* 2006;7:22 doi:10.1186/1465-9921-7-22
180. Amin R, Somers VK, McConnell K, Willging P, et al. Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. *Hypertension* 2008;51:84-91.
181. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet* 1991;338:1480-1484.
182. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:361-366.
183. Kasai T, Narui K, Dohi T, Yanagisawa N, et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008;133:690-696.
184. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2006;166:1716-1722.
185. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep Disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659-663.
186. Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin K. Increased risk of stroke in patients with Coronary artery disease and sleep apnea. A 10 year follow-up. *Circulation* 2008;118:955-960.
187. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006;28:596-602.
188. Verrier RL, Muller JE, Hobson JA. Sleep, dreams, and sudden death: the case for sleep as an autonomic stress test for the heart. *Cardiovasc Res* 1996;31:181-211.
189. Kim SJ, Kuklov A, Kehoe RF, Crystal GJ. Sleep-induced hypotension precipitates severe myocardial ischemia. *Sleep* 2008;31:1215-1220.
190. Hanley P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993;71:1341-1345.
191. Peled N, Abidaner EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1744-1749.
192. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206-1214.
193. Doherty LS, Kiely JL, Swan C, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005;127:2076-2084.

194. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction *Lancet* 1985;2:1325-1326.
195. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:612-617.
196. Nishibayashi M, Miyamoto M, Miyamoto T, Suzuki K, Hirata K. Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *J Clin Sleep Med* 2008;4:242-247.
197. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JK, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-2041.
198. Muñoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006;37:2317-2321.
199. Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quintó L, Bechich S, García-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* 2004;24:267-272.
200. Sahlin C, Sandberger O, Gustafson Y, Bucht G, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke. *Arch Intern Med* 2008;168:297-301.
201. Foster GE, Hanly PJ, Ostrowski M, Poulin MJ. Effects of continuous positive airway pressure on cerebral vascular response to hypoxia in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:720-725.
202. Joo EY, Tae WS, Han SJ, Cho J, Hong SB. Reduced cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep* 2007;30:1515-1520.
203. Hogan A, Hill CM, Harrison D, Kirkham FJ. Cerebral, blood flow velocity and cognition in children before and after adenotonsillectomy. *Pediatrics* 2008;122:75-82.
204. Wassendorf TE, Wang YM, Thilman AF, Sorgenfrei U, Konietzko N, Teschler H. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J* 2001;18:623-629.
205. Börgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, Keskin F, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J* 2006;27:121-127.
206. Harsch IA, Wallaschofski H, Koebnick C, Pour SS, et al. Adiponectin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: course and physiological relevance. *Respiration* 2004;71:580-586.
207. Chin K, Nakamura T, Takahashi K, Sumi K, et al. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients. *Am J Med* 2003;114:370-376.
208. Tanne F, Gagnadoux F, Chazouillères O, Fleury B, et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology* 2005;41:1290-1296.
209. Verhulst SL, Jacobs S, Aerts L, Schrauwen N, et al. Sleep-disordered breathing: a new risk factor of suspected fatty liver disease in overweight children and adolescents? *Sleep Breath*. DOI:10.1007/s11325-008-0231-5.
210. Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, Laffan A, et al. Obstructive sleep apnea, insulin resistance and steatohepatitis in severe obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 article in press. Published on October 31, 2008 as doi:10.1164/rccm.200804-0680OC. Downloaded November 2 2008.



Hígado graso no alcohólico: un encuadre didáctico para un problema latente. Segunda parte

Victor Hugo Córdova Pluma*

RESUMEN

El hígado graso no alcohólico es una enfermedad poco reconocida pero con incremento en su frecuencia por su asociación con el síndrome metabólico, predominantemente con obesidad y diabetes mellitus. En México, cada día hay más enfermos que enfrentan cirrosis hepática y que, en su momento, tuvieron esta enfermedad sin recibir el diagnóstico adecuado, situación capaz de transformar su historia natural. Esta revisión busca definir la enfermedad, revelar sus causas, describir los mecanismos fisiopatológicos que la generan, establecer rutas diagnósticas, ofrecer diferentes abordajes terapéuticos y mencionar las complicaciones en la población adulta, mediante un exhaustivo análisis de bibliografías seleccionadas por un grupo de médicos con adiestramiento en metodología de la investigación, con la finalidad de ofrecer un documento final que contemple las aportaciones más relevantes del tema en los años recientes. Se estudiaron más de 900 citas bibliográficas y espacios electrónicos para, finalmente, incluir el material contenido sólo en 507 referencias. Al final sólo se presentan trabajos realizados por investigadores mexicanos y se anexan diversas sugerencias de los autores en cuanto al manejo dietético y farmacológico, en una experiencia en 97 enfermos tratados durante cuatro años.

Palabras clave: hígado graso, cirrosis hepática, esteatosis hepática no alcohólica, síndrome metabólico, diabetes mellitus.

ABSTRACT

The non-alcoholic fatty liver (NAFLD) is a little diagnosed but more and more frequent because of their association with metabolic syndrome, predominantly with obesity and diabetes mellitus. In our country every day we find more patients facing liver cirrhosis, that were not timely diagnosed with this disease, situation capable of transforming its natural history. The following paper attempts to define the disease, revealing their causes, describing pathophysiologic mechanisms that generate it, to establish routes diagnostic, therapeutic and offer different approaches to mention the complications in the adult population, through an extensive analysis of selected bibliographies by a group of doctors trained in clinical research, with the aim of offering a final document that provides the most relevant topic in recent years, due to its extension has been divided into several chapters. More than nine hundred citations and electronic spaces were studied to eventually include the material contained only five hundred and seven references. In his last chapter, presented exclusively works by Mexican researchers and annexed various suggestions of authors in terms of dietary management and drug therapy, in an experiment on 97 patients treated over a period of four years.

Key words: fatty liver, hepatic cirrhosis, non alcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome, diabetes mellitus.

* Jefe de posgrado y vinculación de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Miembro del departamento de Medicina Interna del Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México.

Correspondencia: Dr. Víctor Hugo Córdova Pluma. Jefatura de posgrado y vinculación, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Calle Fuentes 17, Tlalpan, 14000 México, DF. Tels.: 52789500, 560663157. Correo electrónico: vhcp@ulsa.mx
Recibido: octubre, 2008. Aceptado: enero, 2009.

Este artículo debe citarse como: Córdova PVH. Hígado graso no alcohólico: un encuadre didáctico para un problema latente. Segunda parte. Med Int Mex 2009;25(2):129-53. La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La esteatosis hepática de cualquier origen puede asociarse con inflamación y necrosis (esteatohepatitis) e incluso cirrosis. La esteatohepatitis causada por alcohol, químicos u otros agentes comparte muchas características histológicas. La pregunta es si estas diversas causas pueden llevar a esteatohepatitis y sus secuencias potenciales, cirrosis o insuficiencia hepática por uno o más mecanismos en común. Cualquier mecanismo satisfactorio unificador debería, idealmente, explicar la razón de que en algunos individuos la esteatosis, sin importar su causa, nunca progresa a esteatohepatitis.

También debe explicar la incidencia variable y gravedad de la esteatohepatitis y fibrosis en el hígado graso.¹²¹ Para comprender la fisiopatología del espectro de hígado graso no alcohólico, primero es necesario conocer el tejido adiposo, así como su interacción con el metabolismo de los lípidos en el hígado:

Desde una perspectiva telológica, el tejido adiposo se desarrolló como mecanismo para almacenar combustible energético en forma de grasa, que puede ser movilizado para enfrentar las demandas metabólicas durante periodos de ayuno o cuando las necesidades están incrementadas.^{51,61} El tejido adiposo puede dividirse en dos tipos: marrón y blanco.

El tejido adiposo marrón se localiza, principalmente, alrededor del cuello y de los grandes vasos del tórax,¹²² su función principal es la termogénesis antienfriamiento.^{122,123} Este tejido especializado puede generar calor al desacoplar la cadena respiratoria de la fosforilación oxidativa dentro de la mitocondria, llevando a la rotura de ácidos grasos. El proceso es vital en neonatos porque no tienen la capacidad de escalofrío ni pueden tomar acciones para buscar fuentes de calor.¹²²

El tejido adiposo blanco representa la mayor parte de tejido adiposo del cuerpo;¹²³ es una red de revestimiento conectivo especializada para el depósito de grasa.⁶¹ Hasta hace no mucho tiempo se consideraba un tejido inerte, principalmente dedicado a almacenar energía, pero en la actualidad está emergiendo como un participante activo en el almacén de lípidos y su neutralización, y en la regulación de procesos fisiológicos y patológicos, incluidas la inmunidad y la inflamación.^{61,123}

El tejido adiposo blanco está compuesto por diversos tipos celulares:^{61,123}

- a) Células estromales:^{123,124} tejido de sostén que comprende a la amplia red vascular. Los brotes de células endoteliales son especialmente activos en la vecindad de adipocitos en diferenciación.¹²⁴
- b) Macrófagos:^{61,124} aproximadamente 10% de las células estromavasculares son macrófagos del tipo CD14+CD31+; el número de macrófagos coexistentes se correlaciona con el tamaño de los adipocitos y del tejido adiposo. La proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1), que es expresada por adipocitos y correlaciona con el grado de adiposidad, puede contribuir al reclutamiento de monocitos al tejido adiposo blanco. Estos macrófagos parecen tener

un fenotipo activado, tanto morfológicamente (de células gigantes) como funcional, ya que producen la mayor cantidad de TNF- α y 50% de la IL-6 del tejido adiposo blanco.¹²³

c) Adipocitos:^{61,124} el adipocito preside la encrucijada de homeostasia energética, inflamación y aterosclerosis y existe un número creciente de investigación en la que se identifica al tejido adiposo blanco como un órgano endocrino clave en obesidad y estados de resistencia de la insulina.⁶¹ Un adulto delgado posee, aproximadamente, 35,000 millones de adipocitos, cada uno contiene entre 0.4 y 06 μg de TAG; un obeso extremo puede llegar a tener cuatro veces más (125,000 millones) cada uno almacenando el doble de lípidos (0.8-1.2 μg de TAG)¹²⁵. En momentos de exceso calórico estas células tienen que ajustarse y remodelarse, diferenciándose de preadipocitos en adipocitos, para lograr colmar la demanda de almacenamiento de TAG.¹²⁴ Los cambios en la morfología celular vistos durante la diferenciación de preadipocitos a adipocitos conllevan varias alteraciones; por ejemplo, disminuyen la fibronectina, un prerrequisito absoluto para la diferenciación en la matriz extracelular. La fibronectina puede ser degradada por otra adipocina, la catepsina S. Ésta es secretada cuando se incrementan el estado obeso y es capaz de dirigir la diferenciación de los preadipocitos.^{123,124}

La catepsina K se incrementa en el estado obeso; es requerida para la inducción del almacenamiento de lípidos durante la diferenciación 3T3-L1, ésta puede degradar varios componentes de la matriz extracelular, como las colágenas tipo 1 y 2, pero su blanco primario es la proteína secretada ácida y rica en cisteína osteonectinon (SPARC). Ésta no es un componente estructural de la matriz extracelular, sino un mediador de las interacciones célula-matriz.¹²⁴

Las metaloproteasas de matriz son una familia de proteínas que tienen un dominio dependiente de cinc, con especificidad para varias proteínas de la matriz extracelular; su actividad está controlada por otra familia de proteínas reguladoras, los inhibidores tisulares de metaloproteinasas de matriz, que neutralizan la actividad MMP. Los adipocitos secretan varias metaloproteasas de matriz e inhibidores tisulares de metaloproteinasas de matriz. El MMP de membrana tipo 1 (MT1) se ha implicado de forma crítica en la diferenciación de adipocitos; a su vez,

durante la diferenciación se induce la actividad proteolítica de MMP-2 y 9. Esta sobreexpresión es significativa, pues la inhibición directa de ellas por anticuerpos previene la diferenciación. De forma similar a la cathepsina S, un sustrato crítico para MMP-2, está la fibronectina; cuando se bloquea la acción de MMP-2, la cathepsina S falla para compensar completamente la pérdida de la actividad MMP-2 y se inhibe la adipogénesis por falla en la degradación de la red de fibronectina que rodea al adipocito, dejando sin afectar la expresión de otros factores adipogénicos críticos, como PPAR- γ y la proteína favorecedora de la unión/CCAAT b.^{123,124}

El adipocito no es una célula estática almacenadora de grasa; expresa y secreta una gran cantidad de hormonas metabólicamente activas, colectivamente llamadas "adipocinas";⁶¹ las reportadas en la bibliografía (cerca de 100) se engloban en el cuadro 1.

El tejido adiposo es un órgano heterogéneo con depósitos subcutáneos múltiples dentro del abdomen y del tórax, poseen una función endocrina y la capacidad de almacenamiento de lípidos depende de la localización de los depósitos de grasa y de la morfología celular del adipocito.⁶¹ Este trabajo se enfoca al tejido adiposo que influye en la génesis de NAFLD, por lo que sólo se discute el comportamiento de los depósitos abdominales.

Tejido adiposo subcutáneo abdominal

Existe un plano fascial donde la capa superficial se caracteriza por septos compactos (fascia de Camper), mientras que la capa profunda posee divisiones más laxas (fascia de Scarpa). Los lóbulos de grasa de los dos sitios difieren: el superficial se caracteriza por lóbulos pequeños y compactos, mientras que en el profundo son grandes y de forma irregular. El grosor de la capa profunda es más variable entre individuos y especialmente en relación con la obesidad.¹²⁷

El tejido adiposo subcutáneo superficial manifiesta una fuerte relación con la leptina plasmática, pero pobre con resistencia a la insulina. En estos aspectos sigue el patrón observado para el tejido adiposo del muslo. En contraste, el tejido adiposo subcutáneo superficial profundo tiene una relación estrecha con diversos aspectos clave que definen al síndrome metabólico (presión arterial, insulina en ayuno y lípidos), de una manera prácticamente idéntica a la de la grasa visceral. Entonces, desde la perspectiva para entender la composición corporal, no es exacto agrupar

estos dos depósitos diferentes de tejido adiposo blanco en una sola categoría, sino que es útil dividirlos de acuerdo con la demarcación anatómica del plano facial.¹²⁷

El estudio de Miyazaki y col¹²⁸ examinó la relación entre la distribución de grasa y la resistencia a la insulina hepática y muscular en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Separaron la grasa subcutánea en sus componentes profundo y superficial sobre la base de su plano de separación facial; encontraron que son histológicamente distintas. Los estudios recientes sugieren que estos depósitos pueden ser metabólicamente diferentes en sujetos sin diabetes. Concluyen que existen correlaciones estrechas entre la adiposidad visceral-grasa corporal total y la resistencia a la insulina, independientes del género. En sujetos masculinos con diabetes mellitus tipo 2, más no en femeninos, la adiposidad abdominal subcutánea, especialmente en el tejido adiposo profundo, también se asoció con resistencia a la insulina, lo cual dibuja la posible participación de distintos grupos de hormonas.

Tejido adiposo intra abdominal

Los adipocitos del omento y los mesentéricos, que son los componentes principales de la grasa visceral, son endocrinológicamente más activos que los subcutáneos.^{61,129} Diversos estudios han demostrado la importancia de la grasa visceral en la patogénesis del hígado graso; el grosor de la grasa mesentérica, medida por ultrasonido, se reporta como más específico para determinar grasa visceral. La grasa mesentérica es un tipo específico de tejido adiposo visceral, que es drenado por la circulación portal y tiene diferentes características metabólicas (por ejemplo, mayor actividad de lipoproteínas).^{44,61,129,130,131} Ésta es la base para incluir la circunferencia de la cintura como indicador de síndrome metabólico en los criterios ATP III.^{44,130,131} Carr y colaboradores¹³² aclararon que la medición de la grasa intra abdominal por TAC es el determinante mayor de este síndrome. De acuerdo con los criterios ATP III ésta se asocia independientemente con todos los criterios y con la resistencia a la insulina, lo que sugiere que tiene un papel fisiopatológico.^{44,130,131}

Kelley y col¹²⁷ estudiaron 47 sujetos de uno y otro sexo, delgados y obesos y tolerantes a la glucosa, y encontraron que la utilización de glucosa estimulada por insulina medida por HOMA, se correlacionó directamente con el tejido adiposo visceral y tejido adiposo subcutáneo abdominal profundo, más no con el superficial.

Cuadro 1. Proteínas secretadas por adipositos considerando su función elemental^{61,124,126}

<i>Matriz extracelular</i>	<i>Metabolismo</i>	<i>Sistema inmune</i>	<i>Otras</i>
α 2 macroglobulina	Adipsina	Glicoproteína ácida α 1	Angiopoyetina 1
Catepsina B	Adiponectina	Factor estimulador de colonias-1	Angiopoyetina 2
Catepsina D	Apelina	Componentes del complemento	Angiotensinógeno
Catepsina L	Apolipoproteína E	Inhibidor C1	Calcitonina
Catepsina S	Cortisol	Complemento C1	Quemerina
Colágena alfa 1 (I)	Factor de crecimiento de insulina 1	Complemento C2	Ciclofilina A
Colágena alfa 1 (III)		Complemento C3	Ciclofilina C
Colágena α (IV)	Factor de crecimiento de insulina	Complemento C4	Superóxido dismutasa extracelular
Colágena α 1 (VI)		Complemento C7	
Colágena α 1 (XV)	Proteína de unión 7	Complemento factor B	Galectina 1
Colágena α 1 (XIV)	Lipoprotein lipasa	Complemento factor C	Factor de crecimiento de fibroblastos
Colágena α 1 (XVII)	Leptina	Complemento factor D	
Colágena α 2 (I)	Factor adiposo inducido por ayuno	Proteína C reactiva	Factor de crecimiento hepático
Colágena α 2 (IV)	Plasminógeno activado	Haptoglobina	
Colágena α 2 (VI)	Inhibidor-1	Interleucina 1 β	Factor liberador de mineralocorticoides
Colágena a 3 (VI)	Resistina	Interleucina 4	Factor de crecimiento nervioso
Distroglicano	Proteína de unión de retinol 4	Interleucina 6	Factor pigmentario derivado del epitelio
Entactina	Vaspina	Interleucina 7	
Fibulina-2	Visfatina	Interleucina 8	Prostaglandina E2
Fibulina-3	Proteína de transferencia de colesterol	Interleucina 10	Prostaglandina I2
Fibronectina		Interleucina 12	Prostaglandina 2a
Fibulina-3		Interleucina 18	Transferrina sérica
Proteína de unión Galectina-3		Interleucina 10	Factor derivado del estroma 1
Gelsolina		Lipocalina 24p3	TGF β
Laminina α 4		Factor inhibidor de la migración de macrófagos 1	Factor tisular
Laminina b 1		Amiloide sérico A3	Estrona ¹²⁶
Laminina α		TNF- α	
Lisil oxidasa			
Matrilina-2			
MMP-1, 2, 3, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 23, 24			
TIMP-1, 2, 3, 4			
Osteonectin			
Perlecan			
Procolágena C-proteinasa proteína potenciadora			
Protein-lisina 6-oxidasa			
Espondina-1			
Tenacina			
Tromboespondina-1			
Tromboespondina-2			

Metabolismo de los lípidos entre el tejido adiposo y el hígado

La evidencia sugiere que el tejido adiposo sirve como neutralizador dinámico que controla el flujo de ácidos grasos libres al mantener el equilibrio entre la supresión de la liberación de ácidos grasos no esterificados y la evacuación de triglicéridos circulantes. En ayuno, el tejido adiposo libera ácidos grasos libres (para ser usados como sustrato por otros tejidos oxidativos), mientras que en la alimentación, el adipocito cambia para “absorber” flujo de ácidos grasos libres desde la circulación (principalmente de TAG circulantes). Esta capacidad de absorber flujo de ácidos grasos libres de la circulación le da al tejido adiposo un papel especial para proteger otros tejidos del flujo excesivo de ácidos grasos libres.⁶¹ Dentro del hígado el flujo de ácidos grasos libres se sintetiza o transporta al mismo unido a albúmina después de la absorción en el tubo digestivo, en el caso de los de cadena corta, o a través de lipólisis del tejido adiposo,⁵ por vía portal y arterial. El nivel de flujo de ácidos grasos libres en el sistema porta refleja el grado de actividad lipolítica en los adipocitos viscerales y la extensión de la captación dietaria.^{51,129} El destino de este flujo de ácidos grasos libres se decide en los hepatocitos que vacían el sistema porta. Estas células están debidamente dotadas de mecanismos para unir, transformar, catabolizar y exportar el exceso de flujo de ácidos grasos libres a través de las acciones concretas de proteínas de unión de ácidos grasos, síntesis de TAG y secreción como VLDL, β -oxidación mitocondrial, β -oxidación por el sistema citocromo P450, ω -oxidación microsomal. Adquiere un papel importante en situaciones de sobrecarga de flujo de ácidos grasos libres, donde contribuye a la creación de especies reactivas de oxígeno y un sistema predominante de estrés oxidativo en el hígado graso no alcohólico, y remoción enzimática de productos de la peroxidación de lípidos.^{2,51}

Un regulador clave transcripcional del metabolismo de ácidos grasos es el sistema de receptores proliferadores activados de perioxosomas (PPAR): PPAR- α , PPAR- β/δ y PPAR- γ . En el hígado predomina PPAR- α , mientras que en el tejido adiposo PPAR- γ .⁵¹ El primero estimula la captación de ácidos grasos de cadena larga y su oxidación perioxosomal hepática. La vía PPAR también activa la carnitina palmitotransferasa (CPT) y las proteínas de transporte de ácidos grasos, con incremento en la captura de flujo de ácidos grasos libres por mitocondrias y su

oxidación. Por último, la activación de PPAR- α induce la expresión de la acil CoA oxidasa mitocondrial.^{2,51}

Un importante modulador del metabolismo graso es la acil CoA de cadena larga (LC-CoA), que es el primer producto de la β -oxidación de ácidos grasos en el citosol, sufre reesterificación para generar sustancias intermedias, como: ceramidas, ácido fosfatídico y diacilglicerol, que son responsables de modular enzimas como la piruvato cinasa; puede tener un papel en modular la actividad de la insulina. LC-CoA es responsable de incrementar los receptores proliferadores activados de perioxosomas que, a su vez, modula la β -oxidación de ácidos grasos y la diferenciación de adipocitos.⁵¹

Una ruta mayor para disponer del flujo de ácidos grasos libres en el hígado es la secreción de triglicéridos por los hepatocitos al espacio de Disse como VLDL; el ensamblaje hepático de estas lipoproteínas es un proceso complejo y, por tanto, sujeto a alteración en múltiples sitios. La síntesis requiere, principalmente, apo B100^{2,5,133} pero también apo E^{2,5} y apo C-I, C-II y C-III,¹³³ el metabolismo y los polimorfismos de apo E y apo E- leiden están asociados con esteatosis hepática en ratones. Para la producción de apo B100 se necesitan proteína disulfideisomerasa^{2,5} y proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTTP);^{2,5,133} las apo B100 llenas de lípidos se incorporan rápidamente a las VLDL y son liberadas al plasma, donde tienen un índice triglicéridos-colesterol de 5:1.¹³³

El estudio de Charlton y col¹³⁴ demostró que la incorporación de leucina a la Apo B100 está disminuida en sujetos con esteatohepatitis no alcohólica; para un grado dado de flujo de lípidos a través del hígado, este defecto es muy probable que incremente la posibilidad de desplazar el equilibrio entre síntesis de triglicéridos y movilización, para promover la acumulación hepática.⁵¹ Defectos menores se han asociado con aumento del riesgo de esteatosis hepática en diabetes y de la sensibilidad del hígado a endotoxinas.²

En la circulación, la apo C-II de las VLDL activa la lipoproteín lipasa dentro de lechos capilares específicos, hidrolizando los triglicéridos con la subsecuente liberación de glicerol y flujo de ácidos grasos libres. En el tejido adiposo, los flujos de ácidos grasos libres liberados son captados por los hepatocitos y reesterificados a triglicéridos para almacenamiento. Los remanentes de las VLDL son neutralizados por endocitosis hepáticas. Una fracción menor sufre mayor lipólisis con subsecuente

transformación a IDL y LDL, las últimas con un índice triglicéridos-colesterol de 1:5. Tanto IDL como LDL son neutralizadas por endocitosis hepáticas. Sin embargo, cerca de 60% de la neutralización de LDL ocurre en sitios extrahepáticos.¹³³

Las VLDL nacientes pueden ser desviadas de su camino acostumbrado desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi, donde son degradadas en un compartimento separado. Este proceso es estimulado por la activación de fosfatidilinositol (PI)-3 cinasa, una vía que también media la señalización de insulina.²

El factor de transcripción Foxa2 promueve la oxidación de ácidos grasos en el hígado, pero es inactivado por fosforilación de las vías de señales de IRS-1 o IRS-2 porque Foxa2 sigue siendo sensible a las acciones de la insulina en el hígado, la hiperinsulinemia, incluso en estado de ayuno, puede resultar en supresión completa lo que disminuye la oxidación de ácidos grasos y contribuye a la acumulación de grasa.¹³¹ La lipogénesis está bajo el control de la proteína de enlace de elementos reguladora de esterol (SREBP-1), sustancia sensible a la insulina⁵ y a la fosfolipasa D glicosilfosfatidilinositol- específica (GPI-PLD). El incremento de ésta se asocia con resistencia a la insulina y elevación de triglicéridos, efecto mediado, al menos en parte, por la reducción del catabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos.¹³⁵

El manejo mitocondrial de flujo de ácidos grasos libres depende del estado global del balance de CHO; en estado de alimentación con altas concentraciones de glucosa e insulina hay síntesis hepática de flujo de ácidos grasos libres, generación de malonil CoA e inhibición de carnitín palmitotransferasa, lo que bloquea la entrada de flujo de ácidos grasos libres a la mitocondria, por lo que se convierten en triglicéridos y se secretan como VLDL. Sin embargo, en estados de falta de energía disminuye la síntesis hepática de flujo de ácidos grasos libres; en consecuencia, bajan las concentraciones de malonil CoA y se incrementa la actividad de carnitín palmitotransferasa, lo que promueve la captación del flujo de ácidos grasos libres por la mitocondria y su oxidación subsecuente. La β -oxidación mitocondrial conduce a la producción de NADH y FADH₂, proceso durante el cual se pierde una pequeña fracción de electrones por la generación de radicales libres, que producen estrés oxidativo dentro de la célula.⁵¹

De forma simple, se desarrollará esteatosis hepática cuando la producción-secuestro hepático de triglicéridos

exceda su excreción o metabolismo. Los mecanismos que contribuyen al aumento de la producción y acumulación de triglicéridos o disminución en su excreción^{133,135} se resumen en la figura 1.

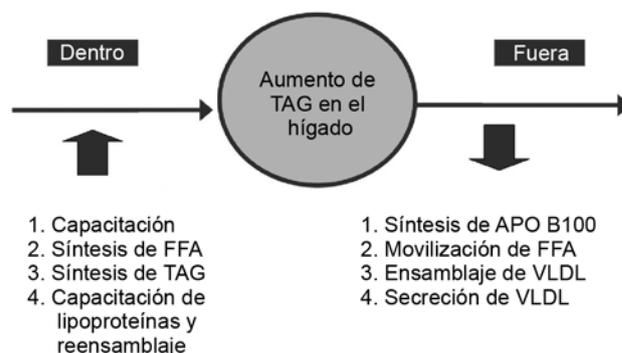


Figura 1. Procesos que pueden contribuir al aumento de trislicéridos hepáticos que caracterizan la esteatosis hepática y NASH. Los de la izquierda contribuyen al aumento del influjo de trislicéridos. Los de la derecha incrementan el contenido hepático de trislicéridos al disminuir los niveles normales de salida de trislicéridos, principalmente como VLDL.¹³³

Procesos que incrementan la producción-acumulación de triglicéridos hepatocelulares

1. *Aumento en la captación de flujo de ácidos grasos libres.* Los adipocitos de los obesos son de mayor tamaño, teniendo que el componente de captación de flujo de ácidos grasos libres no saturable aumenta paralelamente con la superficie del adipocito. Cuando se satura la combinación con albúmina, las células hepáticas captan más flujo de ácidos grasos libres. La resistencia a la insulina también juega un papel importante.¹³³ Aunque la DM2 se considera un defecto primario del metabolismo de hidratos de carbono, hay gran cantidad de datos que sugieren que es igualmente una enfermedad del metabolismo de flujo de ácidos grasos libres; entonces, los factores que se consideran como principales en la alteración de la glucosa pueden tener su origen en una alteración de la regulación de ácidos grasos de cadena larga (LCFA) o lesión tisular relacionada con el flujo de ácidos grasos libres (por ejemplo, lipotoxicidad). Como prototipo se ha propuesto que una causa de la resistencia a la insulina glucorreguladora en diabetes puede ser el papel del aumento de flujo de ácidos grasos libres plasmáticos al inhibir la liberación de insulina por las células β del páncreas; de forma alterna, se ha sugerido

también que este tipo de resistencia es una consecuencia del aumento hepático de flujo de ácidos grasos libres que resultan de una fase antilipolítica en el tejido adiposo, mediada por el ciclo de ácidos grasos- glucosa de Randle. Es evidente que la resistencia a la insulina (y probablemente también a la leptina) no es un fenómeno único global, sino específico de tejido y sustrato, que puede ocurrir en diferentes tejidos en distintos momentos.^{133,136} Es exceso de flujo de ácidos grasos libres en el hígado juega un papel primordial en la elevada secreción de VLDL que lleva a una hipertrigliceridemia y dislipidemias asociadas.¹³⁶

2. *Aumento en la síntesis hepática de flujo de ácidos grasos libres.*^{4,133} La esteaoril CoA desaturasa (SCD) es la enzima limitante en la conversión de flujo de ácidos grasos libres saturados a monosaturados; éstos son componentes mayores de la membrana fosfolipídica y de los triglicéridos hepáticos almacenados. SCD-1 es inhibida por leptina; en modelos roedores se ha demostrado un incremento en SCD-1 en obesidad, junto con disminución del gasto de energía, esteatosis hepática marcada, hiperlipidemia y aumento de la secreción de VLDL. El aumento de SCD-1 promueve la génesis de esteatosis hepática, adiposidad corporal y otras características del síndrome metabólico en roedores, pero falta conocer su papel en humanos.¹³³

3. *Aumento en la síntesis hepática de triglicéridos.*^{4,133} Determinada por la disponibilidad de flujo de ácidos grasos libres y por su β -oxidación; por tanto, el aumento en el flujo de ácidos grasos libres incrementa la síntesis de triglicéridos.¹³³ Donnelly y col¹³⁷ demostraron que el defecto primario en lípidos en pacientes con NAFLD es un aumento de cinco veces en la lipogénesis de novo; de forma consistente con esta observación *in vivo*, el análisis de Nakamuta y col¹³⁸ demostró un incremento en genes involucrados en la lipogénesis de novo (acetil coenzima A carboxilasa (ACC) 1 y 2) y síntesis de triglicéridos (DGAT1), así como alteraciones en genes involucrados en la β -oxidación de ácidos grasos libres (disminución de CPT 1a con elevación de acil coenzima A deshidrogenada de cadena larga y 3 hidroxiacil coenzima A deshidrogenada alfa de cadena larga L).

4. *Incremento en la captura hepatocelular de triglicéridos preformados.* La alta ingestión de triglicéridos, aumento en la secreción de VLDL hepática o actividad reducida de LDL puede resultar en mayor captación hepática de triglicéridos en asociación con endocitosis mediada por receptores de varias partículas de lipoproteínas.¹³³

Procesos que teóricamente podrían disminuir la secreción hepática de triglicéridos

1. *Disminución en la síntesis de Apo B100.* Se desconocen los factores que regulan la síntesis de Apo B100. El aumento en la secreción de VLDL menor que el incremento en la disponibilidad de flujo de ácidos grasos libres para acumulación de triglicéridos puede contribuir a la patogénesis de la esteatosis.¹³³

2. *Disminución en el ensamblaje y secreción de VLDL.*^{4,133} La anomalías cualitativas o cuantitativas de MTTP pueden llevar a esteatosis hepática. Medicamentos como: amiodarona, tetraciclinas, pirprofeno y tianeptina inhiben la β - oxidación de flujo de ácidos grasos libres y a MTTP; el bloqueo de MTTP lleva a falta de incorporación de Apo B100 a las VLDL, con lo que se inhibe su secreción llevando a esteatosis hepática y esto sensibiliza al hígado a aumento en efectos de diferentes toxinas; por lo tanto, la abetalipoproteinemia resulta de mutaciones del gene que codifica para MTTP y ocasiona esteatosis hepática severa que llega a cirrosis, niveles muy bajos circulantes de colesterol y triglicéridos y niveles no detectables de lipoproteínas que contienen ApoB. Aparentemente la secreción de Apo B100/ VLDL no está deprimida en términos absolutos en pacientes con obesidad o resistencia a la insulina, pero está disminuida en pacientes con NASH, lo que sugiere que este proceso puede ser un factor en la transición de esteatosis simple a esteatohepatitis.^{76,133}

HIPÓTESIS DE DOBLE GOLPE

En 1998 Day y James¹²¹ propusieron la “hipótesis de doble golpe” para explicar porqué algunos casos de esteatosis hepática progresan a esteatohepatitis. El primer golpe es la acumulación de flujo de ácidos grasos libres y triglicéridos dentro del hígado; el segundo impacto es que la acumulación de grasa dentro del hígado lleva a estrés oxidativo crónico, lo que se cree hace al hepatocito vulnerable a apoptosis o necrosis.

El primer golpe es la acumulación de grasa en el hepatocito.^{15,134,139} Esto puede estar ocasionado por defectos genéticos responsables primariamente por la resistencia a la insulina, hipoxia, toxinas, inflamación sistémica, neoplasias malignas, ayunos prolongados, deficiencias nutricionales, diversas alteraciones metabólicas, ingestión excesiva de calorías y obesidad visceral, es mediada por adipocitocinas (leptina, adiponectina, TNF- α .)¹³⁹ La

adipofilina (proteína relacionada con la diferenciación adiposa) está fuertemente inducida en células con aumento en la carga de lípidos; por tanto, gobierna la acumulación de triglicéridos hepáticos,³⁹ disminución en la síntesis de apolipoproteínas y el polimorfismo del gen de transferencia de proteínas microsomales.^{9,15,76,134} La esteatosis puede resultar, teóricamente, de al menos uno de los siguientes procesos:¹³⁶

- Aumento en el aporte de flujo de ácidos grasos libres al hígado.¹³⁶
- Aumento en la síntesis de flujo de ácidos grasos libres por el hígado.¹³⁶
- β - oxidación insuficiente de flujo de ácidos grasos libres.¹³⁶
- Síntesis o secreción insuficiente de VLDL.¹³⁶

La acumulación de lípidos en el hepatocito parece resultar del aumento en la expresión de los genes involucrados en la adipogénesis, más que de una desregulación de los genes involucrados en el metabolismo del flujo de ácidos grasos libres. Los pacientes con NAFLD tienen una composición diferente de ácidos grasos en su hígado comparados con individuos normales, lo que refleja una alteración adversa del metabolismo de lípidos.³⁹ Se ha propuesto que estos hepatocitos llenos de grasa actúan como un reservorio para agentes hepatotóxicos y son más susceptibles al daño por segundo golpe por compuestos como endotoxinas y TNF- α que llevan a peroxidación lipídica, un proceso que estimula la fibrogénesis.⁷ El principal factor que da inicio a la acumulación de lípidos intrahepáticos es la resistencia a la insulina que incrementa la lipólisis y la carga de ácidos grasos que llegan al hígado.^{15, 76, 129, 134}

HIPÓTESIS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina se refiere a un estado en donde las concentraciones fisiológicas de la hormona producen una respuesta subnormal en las células blanco que, por ser de tipo diferente, tienen respuestas distintas.¹⁴⁰ En NAFLD se encuentra de forma central la resistencia a la insulina que se asocia con la enfermedad, independientemente del índice de masa corporal o tolerancia a la glucosa.^{15,21,51,131,141} Se cree que el evento inicial es la resistencia a la insulina periférica, específicamente en el tejido adiposo. En los adipocitos, la insulina inhibe la lipasa sensible a la hormona, previniendo la lipólisis de triglicéridos y la liberación de flujo de ácidos grasos libres.⁵ Tanto en los adipocitos

como en el músculo, el principal transportador de insulina almacenada en vesículas intracelulares es el GLUT-4s;¹⁴² la insulina se une a su receptor en la membrana plasmática, resultando en fosforilación del mismo y activación de los sustratos del receptor de insulina (IRS); éstos forman complejos con proteínas de acoplamiento como la fosfoinositide-3 cinasa (PI3) en su subunidad p85, por lo que se adhiere a la unidad catalítica. La activación de PI3 es una vía mayor en la mediación del transporte de glucosa y metabolismo mediado por insulina, pues activa las cinasas fosfoinositide-dependientes que participan en la activación de proteína-quinasa B (también conocida como Akt) y formas atípicas de proteína-quinasa C; este proceso da como resultado la translocación GLUT-4 a la membrana.^{5,74} El defecto más frecuente de resistencia a la insulina es una sustitución de serina por tirosina en IRS-1,^{2,74} causada por el exceso de ácidos grasos libres; la lesión de fosforilación de tirosina, la desfosforilación acelerada y la fosforilación de residuos de serina tienen el efecto de desactivar los sustratos del receptor de insulina como IRS-1, llevando a resistencia a la insulina.² (Figura 2)

La sensibilidad a la insulina también está regulada por péptidos mediadores; el tejido adiposo, en especial la grasa mesentérica con flujo venoso directo al hígado, es una rica fuente de producción de citocinas y hormonas que regulan la actividad metabólica descendente. Los ejemplos incluyen TNF- α , leptina, angiotensinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno-1 y componentes del complemento. El TNF- α se deriva, primariamente, del tejido adiposo en condiciones normales, donde sus niveles correlacionan con el contenido de grasa corporal; TNF- α estimula la fosforilación de serina.² Otros de los mecanismos involucrados en el síndrome de resistencia a la insulina incluyen los relacionados con el gen Rad (asociado con diabetes, por sus siglas en inglés), el cual interfiere con funciones celulares esenciales (crecimiento, diferenciación, transporte vesicular y transducción de señales); PC-1 (una glucoproteína de membrana que participa en la resistencia a la insulina) la cual reduce la actividad de la tirosin-quinasa inducida por insulina.⁹

La resistencia a la insulina resulta de influencias heredadas y adquiridas. Las primeras incluyen mutaciones en el receptor de insulina, transportador de glucosa y proteínas de señalización, aunque las formas más frecuentes no han sido identificadas. Las causas adquiridas incluyen: inactividad física, dieta, medicamentos, hiperglucemia

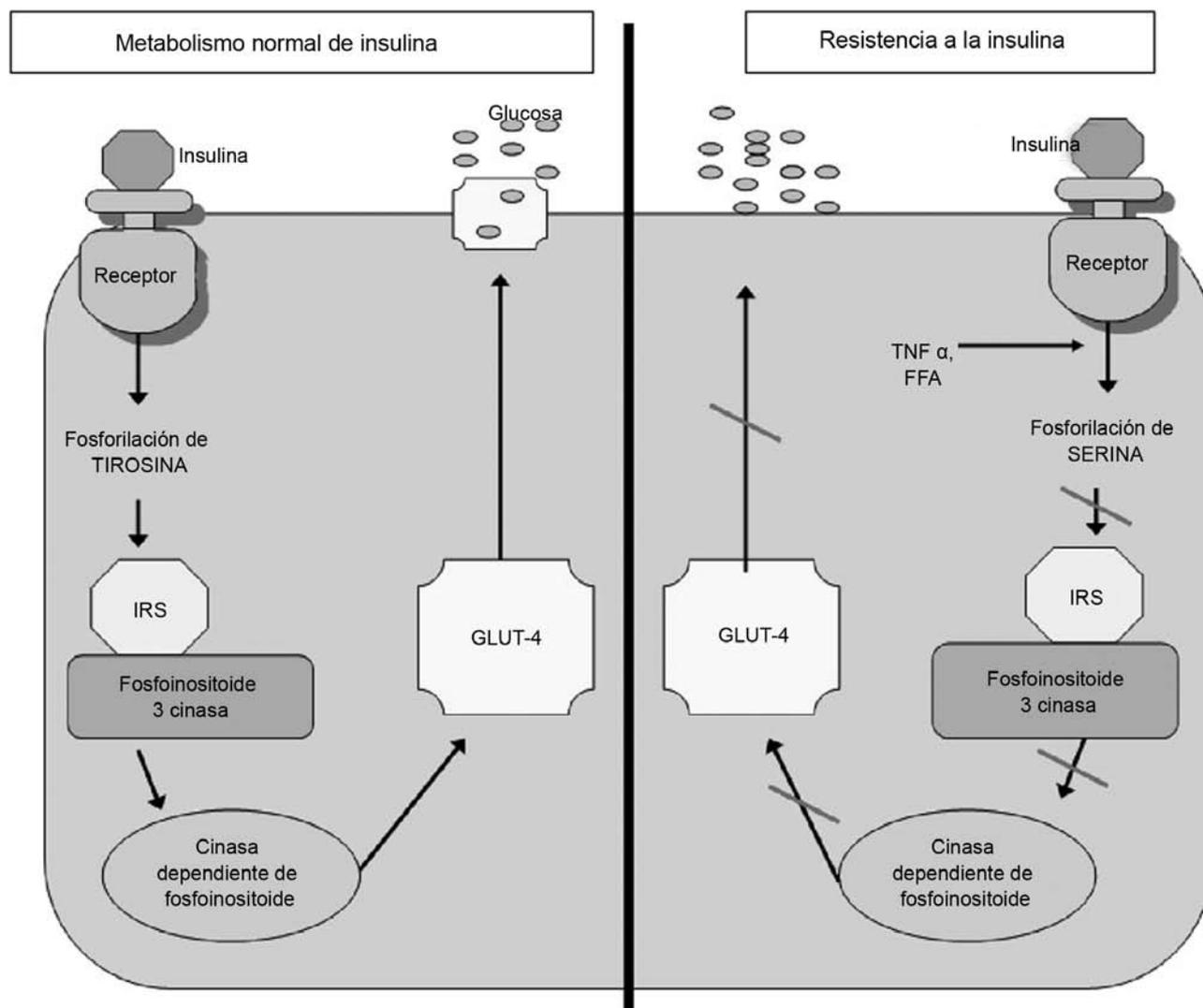


Figura 2. El defecto más frecuente de resistencia a la insulina es una sustitución de serina por tirosina en IRS-1, causada por el exceso de ácidos grasos libres.

(toxicidad por glucosa), aumento de flujo de ácidos grasos libres y proceso de envejecimiento.¹⁴² (Cuadro 2)

La resistencia a la insulina, en la mayoría de los casos, es poligénica e involucra polimorfismo de diferentes genes involucrados en la secreción de insulina o actúa como mediador en sus efectos.⁵¹ (Cuadro 3)

HIPÓTESIS DEL EFECTO DE LA INSULINA SOBRE EL TEJIDO ADIPOSITO BLANCO DE GRASAS. HIPÓTESIS DE PUERTA ÚNICA

El tejido adiposo blanco es uno de los blancos de la insulina con respecto a la patogénesis del síndrome metabólico y

NAFLD; el equilibrio entre el almacén y movilización de lípidos está determinado por factores genéticos, localización del tejido adiposo y vías neurohumorales (por ejemplo, neuronas adrenérgicas β3). La insulina es la principal hormona que promueve el almacén de lípidos, mientras que las hormonas contrarreguladoras y varias citocinas proinflamatorias promueven la movilización. Los efectos de mediadores neurales y endócrinos están modulados por la expresión de diversas citocinas que promueven el almacén o la movilización. Al trabajar en conjunto todos estos factores determinan la sensibilidad de la insulina del tejido adiposo (habilidad de inhibir lipólisis y promover lipogénesis); hay resistencia a la insulina

Cuadro 2. Causas de base de estados resistentes a la insulina^{2,51,74,142}

<i>Defecto</i>	<i>Ejemplos</i>
Prerreceptor	Insulina anormal (mutaciones) Ac contra insulina
Receptor	Disminución en cantidad (principalmente por falla en activar la tirosín cinasa) Unión reducida a insulina Mutaciones del receptor de insulina Ac bloqueadores del receptor de insulina
Posreceptor	Transducción defectuosa de señal Mutaciones del GLUT-4 (en teoría, éstas podrían causar resistencia a la insulina, pero los polimorfismos son raros)
Combinaciones de defectos	La obesidad se asocia, principalmente, con anomalías posreceptor, pero también con disminución del número de receptores Envejecimiento: disminución en la producción de GLUT-4
Aumento en la producción de antagonistas de insulina	Síndrome de Cushing Acromegalia
HIV	Estados de estrés (intervención quirúrgica, traumatismo, cetoacidosis, infección severa, uremia y cirrosis hepática)
Tratamiento con insulina	Lipodistrofia asociada con el uso de inhibidores de proteasas Hay concentraciones bajas de IgG contra insulina en la mayoría de los pacientes que reciben insulina; en casos raros, estos Ac resultan en resistencia a la insulina significativa de tipo prerreceptor Incremento en la destrucción de insulina en el sitio de inyección subcutánea
Misceláneas	Síndrome tipo A Síndrome tipo B Enanismo Estados lipodistróficos Ataxia-teleangiectasia Síndrome de Werner Síndrome de Rabson-Mendenhall Síndrome de glándula pineal hipertrófica Factor nuclear κB (NF-κB) Ceramida Factor de necrosis tumoral (TNF)

cuando los factores sistémicos y locales que regulan el equilibrio favorecen la movilización.^{51,133}

Los adipocitos son extremadamente sensibles a la insulina y al flujo de ácidos grasos libres, por lo que los cambios en esta sensibilidad son un factor clave en el desarrollo de la resistencia a la insulina.⁵¹ La resistencia a la insulina antilipolítica concomitante con obesidad intraabdominal se espera que lleve a:

Niveles elevados de flujo de ácidos grasos libres en la sangre portal.¹³³

El aumento proporcionalmente aún mayor en la concentración de flujo de ácidos grasos libres no unidos a albúmina que lleva al aumento en la captación hepática de flujo de ácidos grasos libres.¹³³

Aumenta en la oxidación de flujo de ácidos grasos libres, no sólo dentro de la mitocondria, sino también en CYP microsomales y perioxosomas.¹³³

Al no haber efecto de la insulina en el tejido adiposo blanco sobreviene lipólisis de triglicéridos y liberación de flujo de ácidos grasos libres, con el evidente influjo

Cuadro 3. Sitios de resistencia a la insulina dentro de las células. Basado en datos experimentales¹⁴³**A. Señal efectora proximal**

1. Receptor de insulina

RI -/- Crecimiento normal *in utero*, pero mueren de cetosis en una semana (no se ve en forma humana de deficiencia a la insulina-enanismo)

RI +/- Muestran hiperinsulinemia moderada y sólo 10% manifiesta diabetes

2. Sustrato del receptor de insulina

IRS-1-/- IR leve/leve alteración/retraso de tolerancia a la glucosa; no se ve crecimiento/diabetes por hiperplasia de células beta

IRS-1/+ Falta de cambios significativos vistos en IRS-1-/-

IRS-2-/- Manifiestan diabetes a los 10 años de edad/ masa reducida de células beta/parece DM2

IRS-3-/- / IRS-3-/+ Fenotipo normal

IRS-4-/- / IRS-4-/+ Fenotipo normal

B. Transductores de señales en favor de la corriente

- | | |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1. Akt2 | Resistencia a la insulina en hígado/músculo |
| 2. PTP1B | Aumento de la sensibilidad de la insulina |
| 3. P85 α (hetero) | Incremento de la sensibilidad de la insulina |
| 4. SHP2 | Aumento de la sensibilidad de la insulina |
| 5. Transportador de glucosa (GLUT-4) | Hiperinsulinemia con glucosa normal/hipertrofia cardiaca |

elevado de éstos al hígado,^{5,16} el tejido adiposo visceral es particularmente sensible a este proceso, quizá por aumento en la expresión de 11 β -OH deshidrogenasa 51. Si el grado de aporte de flujo de ácidos grasos libres y la subsecuente nueva reesterificación a triglicéridos sobrepasa la habilidad para formar y exportar VLDL, los triglicéridos se acumularán en el hígado^{51,136} llevando a resistencia a la insulina hepática, al interferir con la señalización de la insulina con consecuente inhibición del ciclo de Krebs y estimulación de la gluconeogénesis, lo que resulta en aumento en la salida de glucosa hepática;⁵¹ esto lo comprobó el estudio de Seppälä-Lindroos y col,¹⁴⁴ quienes trabajaron en 30 hombres sanos no diabéticos, a los que se determinó el contenido hepático de grasa, grasa intraabdominal y sensibilidad a la insulina; encontraron que a mayor contenido de lípidos intrahepáticos, mayor resistencia a la insulina.

La producción constante de flujo de ácidos grasos libres empeora la sensibilidad a la insulina periférica al inhibir la captura de glucosa mediada por la hormona y provee un sustrato para estrés oxidativo,^{5,16,141} al aumentar la *b*- oxidación de flujo de ácidos grasos libres. Las concentraciones excesivas intracelulares de ácidos grasos pueden ser *per se* tóxicas o llevar a estrés oxidativo, por lo tanto contribuyen a NASH (cuadro 4).¹³⁶

La proteína estimulante de la acilación actúa en los adipocitos, principalmente como factor paracrina para incrementar la síntesis y almacén de triglicéridos; hipotéticamente puede jugar un papel similar en la patogénesis de NAFLD. El estudio de Yesilova y col¹⁴⁵ reunió a 46 hombres con NAFLD (grupo A), 30 hombres con hepatitis crónica viral (Grupo B) y 30 sujetos sanos; entre los casos de NAFLD, 10 pacientes (24.4%) tenían esteatosis simple y 36 (69.6%) NASH; los niveles medios de ASP, complemento 3, insulina, péptido C, HOMA-resistencia a la insulina, triglicéridos y VLDL fueron significativamente más altos en el grupo A. Los niveles de ASP correlacionaron significativamente de forma positiva con IMC, insulina y HOMA-resistencia a la insulina, por lo que concluyen que la desregulación de la vía ASP puede tener importantes consecuencias metabólicas en NASH y está asociada con resistencia a la insulina. Independientemente de los cambios hepáticos por el aumento del flujo de ácidos grasos libres, la resistencia a la insulina también se asocia con discapacidad de captura de glucosa por el músculo estriado,⁵¹ principal sitio de evacuación de glucosa de la circulación. El defecto fisiopatológico clave es una alteración en la translocación de GLUT-4 a la superficie celular, por lo que se afecta la habilidad de internalizar glucosa, debido a fosforilación inducida por

Cuadro 4. Insulina y metabolismo intermedio: normal y en estados de resistencia a la insulina⁵¹

Fisiología normal	Activación	Inhibición	Estado del receptor de insulina
Receptor de insulina	Insulina		
Transducción de señales de insulina	Insulina Ácidos grasos libres	↓ Glucosa Glucagón Epinefrina Hormona del crecimiento	Inhibido por FFA, TNF α
Metabolismo de carbohidratos			
Glicolisis	↑ Insulina/glucagón	Glucagón	Inhibido
Gluconeogénesis	↓ Insulina/glucagón	↑ Insulina/FFA	Aumentado
Glucogenólisis	↓ Insulina/glucagón	↑ Insulina/glucagón	Aumentado
Glucogénesis	↑ Insulina/glucagón	↓ Insulina/glucagón	Disminuido
Metabolismo de lípidos			
β Oxidación	FFA (todos los largos de cadenas)	↑ Insulina/glucagón	Aumentado por ↑ carga de FFA
ω Oxidación	Cadenas muy largas FFA (> C20)	↑ Insulina/glucagón	Aumentado por ↑ carga de FFA

serina, en lugar de tirosina.⁷⁴ Los flujos de ácidos grasos libres pueden alterar la señalización de insulina y, por ende, el transporte de GLUT-4 a la superficie celular. La cantidad de depósitos grasos en las fibras musculares se ha asociado con el grado de resistencia a la insulina. Basados en estas consideraciones parece que el aumento del flujo de ácidos grasos libres a partir de índices lipolíticos elevados puede contribuir a la inhabilidad de eliminar glucosa por el músculo estriado.^{2,51} Ante resistencia a la insulina muscular, la glucosa plasmática se eleva por baja eliminación, así como por aumento en la salida del hígado; entonces, las células β del páncreas captan el estado hiperglucémico por lo que incrementan la producción de insulina con el fin de restaurar la euglucemia; esta serie de eventos continúa hasta que la oferta puede cumplir la demanda, pero con el tiempo las células β fallan y aparece la diabetes.^{51,140} Este proceso por el que el metabolismo de la glucosa y lípidos en el hígado están integrados por lipólisis en los almacenes adiposos viscerales y el flujo de flujo de ácidos grasos libres, se ha llamado “hipótesis de puerta única”.⁵¹

La hiperinsulinemia promueve la lipogénesis, efectos mediados en gran parte por la inhibición de PKA; ésta resulta en inhibición de la lipoproteína lipasa así como en activación de fosfofructocinasa (PFK-1) que aumenta la glicólisis y la generación de piruvato. El piruvato es convertido en acetil CoA y provee un sustrato necesario para la síntesis de ácidos grasos, así como para la

hidroximetilglutaril CoA (HMGCoA) reductasa, el paso limitante en la síntesis de colesterol. Además, la insulina induce factores transcripcionales regulatorios involucrados en el metabolismo de los lípidos incluyendo proteína de unión de elementos reguladora de esteroides (SREBP)^{51,131} factor clave de la determinación de la insulina codificados mediante un programa genético de aumento de síntesis de lípidos en los hepatocitos; la sobreexpresión de SREBP-1 en ratones transgénicos se asocia con esteatosis hepática severa.² El efecto neto es una sobre producción de ácidos grasos que contribuyen a esteatosis hepática y al inicio del espectro de cambios asociados con NAFLD.^{51,131}

HIPÓTESIS PORTAL-VISCERAL

Esta teoría se basa en el paradigma utilizado para explicar que el aumento en la adiposidad, particularmente visceral, lleva al aumento del flujo de ácidos grasos libres e inhibición de la acción de la insulina por vía del efecto Randle en tejidos sensibles a ésta. Los datos recientes no apoyan completamente esta hipótesis; como tal, dos nuevas corrientes han surgido para poder explicar los vínculos establecidos entre adiposidad y enfermedad:¹⁴⁶

- Síndrome de depósito de grasa ectópica.* Tres líneas de evidencia lo defienden; tomándolas juntas, avalan la teoría de la lipodistrofia adquirida como un vínculo entre adiposidad y resistencia a la insulina:¹⁴⁶

- 1) La falla para desarrollar adecuada masa de tejido adiposo en pacientes con lipodistrofia, que resulta en intensa resistencia a la insulina y diabetes. Se cree que esto es ocasionado por la acumulación ectópica de lípidos en el hígado, músculo esquelético y las células b del páncreas.¹⁴⁶
- 2) La mayoría de los pacientes obesos también desvían lípidos al músculo esquelético, al hígado y probablemente a la célula b del páncreas; la importancia de este hallazgo está ejemplificada por varios estudios que demuestran que el grado de infiltración lipídica en el músculo esquelético y el hígado correlacionan directamente con resistencia a la insulina.¹⁴⁶
- 3) El incremento en el tamaño de los adipocitos se asocia altamente con resistencia a la insulina y diabetes; esto puede representar una falla de la masa de tejido adiposo blanco para expandirse (defecto en la proliferación/ diferenciación) y acomodar un influjo de energía creciente.^{61,146}
 - b) *El paradigma endocrino desarrollado en paralelo con la hipótesis del síndrome de acumulación de grasa ectópica.* El tejido adiposo blanco secreta una variedad de hormonas incluidas: leptina, IL- 6, angiotensina II, adiponectina y resistina. Desde este punto de vista, el tejido adiposo blanco juega un papel crítico como glándula endocrina, secretando numerosos factores con efectos potentes en el metabolismo de tejidos distantes.¹⁴⁶

La reciente propuesta de que el síndrome de resistencia a la insulina podría ser un trastorno inflamatorio puede ser relevante; consistente con este concepto está el estudio de Arkan y col¹⁴⁷ que demuestra que la inhibición sistémica de la cinasa κ B inhibidora mejora la glucemia, sensibilidad a la insulina e hiperlipidemia en pacientes con DM2. Como se muestra en la figura 3, el equilibrio entre citocinas pro y anti inflamatorias derivadas de los adipocitos y otros tejidos puede determinar la aparición de resistencia a la insulina. Datos nacientes sobre el mecanismo de acción y los efectos benéficos de los agonistas PPAR- g y los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga dan crédito a la naturaleza inflamatoria de la resistencia a la insulina. El reporte reciente de que los salicilatos o la disrupción de IKK- β revierten la obesidad y la resistencia a la insulina inducida por dieta, apoyan este concepto.¹⁴⁸

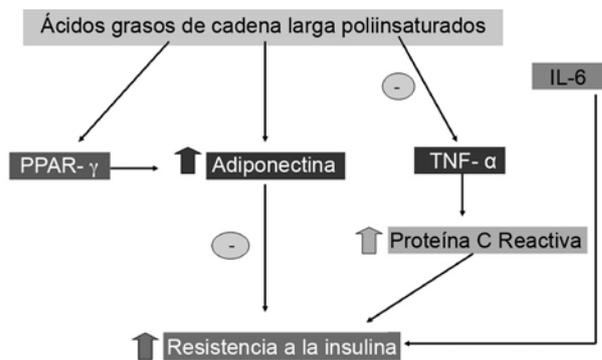


Figura 3. Esquema que muestra la relación entre citocinas, proteína C reactiva, resistencia a la insulina y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.

SEGUNDO GOLPE

El segundo impacto se caracteriza por lesión hepatocelular;² la acumulación de grasa en el hígado hace al órgano más sensible a inflamación, peroxidación lipídica y generación de ROS. (Figura 4)^{16,139}

Sin embargo, muchos pacientes con esteatosis nunca progresan a necroinflamación o fibrosis, lo que sugiere que, además de la esteatosis, la esteatohepatitis requiere otros factores, o “segundo golpe”, que sean capaces, por

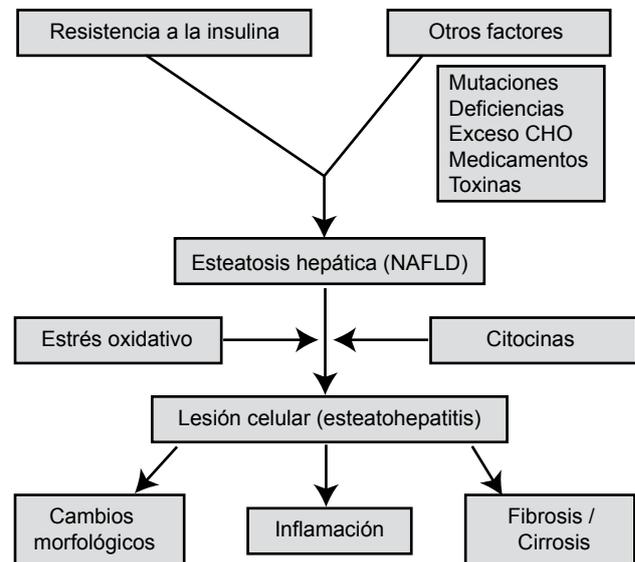


Figura 4. En la mayoría de los casos la resistencia a la insulina es el componente principal, aunque tiene otros factores que contribuyen. El exceso de grasa en el hígado predispone a daño hepatocelular en algunos individuos, quizá por toxicidad celular directa o exceso de ácidos grasos libres, estrés oxidativo, peroxidación lipídica y otros mecanismos.

ejemplo, de producir radicales libres que induzcan estrés oxidativo^{51,121,136} como lo han presentado Berson y col¹⁴⁹ Los candidatos posibles de este segundo golpe son:

1) Factores que contribuyen al estrés oxidativo y subsecuente peroxidación de lípidos.¹³⁶ Los productos de la oxidación de ácidos grasos (peróxido de hidrógeno, superóxido y peróxidos lípidos) son capaces de generar estrés oxidativo y subsecuente peroxidación de lípidos.⁷⁴

2) Factores asociados con producción anormal de citocinas.¹³⁶

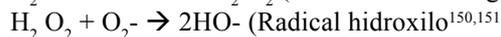
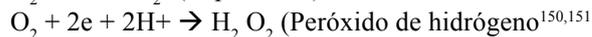
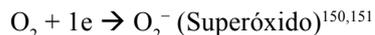
3) Factores asociados con alteraciones del metabolismo de ácidos grasos y resistencia a la insulina.¹³⁶ La insulina puede dañar al hígado directa e indirectamente; el efecto directo podría ser resultado de la habilidad de la hormona de generar estrés oxidativo, regular positivamente SREBP, estimular el factor de crecimiento de tejido conectivo (lo que favorece la fibrosis, especialmente en presencia de hiperglucemia) y causar estrés en el retículo endoplásmico junto con la respuesta de desdoblamiento de proteínas y apoptosis; esto puede exacerbar la resistencia a la insulina.⁷⁴

Con base en la figura 4 a continuación se explican los diferentes factores que conforma el segundo golpe:

ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo es una situación de desequilibrio en donde las concentraciones excesivas de radicales libres de oxígeno o ROS están presentes en el organismo debido a una habilidad inadecuada de las sustancias neutralizadoras relevantes, referidas como antioxidantes, que destruyen estos productos dañinos de los procesos metabólicos.^{150,151}

En un átomo estable, el número de protones en el núcleo es igual al número de electrones en las órbitas y cada átomo no puede tener más de ocho electrones; la reactividad química de un átomo es dependiente de la conformación de electrones en la órbita. Cuando una molécula tiene un número de electrones impar o raro en su estructura, es conocido como radical libre, que es relativamente inestable y consecuentemente muy reactivo. Por ejemplo, el oxígeno molecular (O_2) tiene dos electrones impares en su órbita, lo que le permite aceptar hasta dos electrones por parte de otro compuesto. Cuando se añade un solo electrón al oxígeno molecular, se convierte en la molécula superóxido (O_2^-), que es un radical libre con un electrón impar. Los radicales libres comprenden:¹⁵⁰



Hay otras moléculas, como el peróxido de hidrógeno, que no son necesariamente radicales libres, pero ciertamente son muy reactivos; estas moléculas junto con los radicales libres se conocen como ROS. El radical hidroxilo es el más tóxico en los sistemas biológicos. Los ROS tienen una enorme habilidad para causar daño a las células y tejidos por su altamente reactiva naturaleza; además, ciertos aldehídos, como el malondialdehído y el hidroxinonenal, que son productos de reacciones de radicales libres con ácidos grasos poliinsaturados, son capaces de formar entrecruzamientos con lípidos y ácidos nucleicos, por lo tanto, dañan a las macromoléculas.¹⁵⁰

Los blancos principales de las reacciones de radicales libres son ácidos grasos poliinsaturados, lipoproteínas y aminoácidos.¹⁵¹ Cuando son agredidas las uniones insaturadas de fosfolípidos de membrana, se produce el fenómeno de peroxidación lipídica, cuyas consecuencias incluyen la pérdida de la fluidez membranal, la alineación de receptores y lisis celular potencial. Resultados de estudios recientes sugieren un modelo compuesto de dos posibles resultados de reacciones que llevan a daño oxidativo:¹⁵⁰

- 1) El estrés oxidativo causa peroxidación lipídica y esto resulta en daño celular: teoría original.¹⁵⁰
- 2) El estrés oxidativo ocasiona daño celular, que lleva de forma secundaria a aumento de peroxidación lipídica en las células lesionadas. Se ha demostrado que las concentraciones elevadas de calcio, así como el daño a proteínas y ADN, son frecuentemente más importantes en la lesión celular que la peroxidación de lípidos.¹⁵⁰

A pesar de la ambigüedad, está bien establecido que la peroxidación lipídica se asocia con daño celular y que los peróxidos lípidos y sus productos intermedios están presentes en el daño oxidativo, por lo que de forma rutinaria se miden las concentraciones de peróxido lípido y sus productos de degradación como índices de estrés oxidativo.¹⁵⁰

El trabajo del grupo de Pessayre¹⁵² ha sugerido que la mera presencia de grasa oxidable dentro del hígado es suficiente para iniciar la peroxidación de lípidos. El exceso de flujo de ácidos grasos libres diverge en múltiples rutas metabólicas para llevar a la génesis de ROS y estrés

oxidativo dentro de los hepatocitos, incluyendo las vías mitocondrial, perioxosomal, citocromo P450, NADPH oxidasa, ciclooxigenasa y lipooxigenasa; de éstas, las más importantes son la mitocondrial, perioxosomal y citocromo P450.^{5,15,16,51,133.}

a) *Vía mitocondrial*: Genera la mayor parte de ROS por tres mecanismos:

- 1) Inducción de citocinas.^{16,51} Las adipocinas, citocinas producidas por el tejido adiposo, se han implicado ampliamente en NAFLD o resistencia a la insulina; entre las involucradas se encuentran: leptina,¹⁶ IL-6,¹⁶ adiponectina 16, resistina,¹⁵³ visfatina,¹⁵⁴ proteína acetilada estimuladora¹⁴⁵ y, particularmente, TNF- α .^{15,16}
- 2) Peroxidación lipídica.^{16,51} La peroxidación lipídica directa de las membranas mitocondriales lleva a pérdida progresiva del citocromo C del organelo, lo que conduce a apoptosis y necrosis de los hepatocitos con la liberación de productos como malondialdehído (MDA) y 4- hidroxinonenal (HNE), iniciando los mecanismos inflamatorios e inmunológicos de lesión del hepatocito, así como la activación directa de células estelares hepáticas^{16,42,51,121} (fibrosis)⁷⁴, el entrecruzamiento de citoqueratinas para formar los cuerpos de Mallory 121, sobreregular la citocina factor transformador del crecimiento beta (TGF- β) en macrófagos⁷⁴ y estimular la quimiotaxis de PMN (necroinflamación), lo que lleva típicamente a un infiltrado inflamatorio de tipo agudo.^{74,84,121} MDA puede contribuir a la inflamación mediante la activación de NF-kB, un factor de transcripción que regula

la expresión de varias citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión, como TNF- α , IL-8, molécula de adhesión intercelular 1 y E- selectina.¹²¹ En resumen, los efectos de peroxidación se pueden ver en la figura 5.

Otro producto de peroxidación lipídica es 3- nitrotirosina, cuyos niveles aumentan aún más con el desarrollo de esteatohepatitis, lo que sugiere de un límite crítico de estrés oxidativo que lleva al desarrollo de NASH o variabilidades interpersonales de susceptibilidad a estrés oxidativo.⁵¹

- 3) Inducción del ligando Fas (FasL):¹⁶ proteína transmembranal II que pertenece a la familia de TNF. La unión del ligando Fas con su receptor induce apoptosis, jugando un importante papel en la regulación del sistema inmunitario y la progresión de cáncer. Los oxidantes son mediadores potenciales en la regulación de la expresión de FasL.¹⁵⁵ Feldestein y col¹⁵⁶ han demostrado que el receptor de FasL y la expresión de caspasa 3 y 7 están aumentadas en pacientes con NASH; además de estimular apoptosis, la activación de Fas lleva a disfunción mitocondrial y mayor generación de ROS.⁵

b) *Vía perioxosomal*. Esta se vuelve importante en condiciones de sobrecarga de sustratos o cuando la b- oxidación mitocondrial es inhibida.¹²¹ Produce peróxido de hidrógeno que, en presencia de hierro libre, es convertido al altamente reactivo radical hidroxil.¹²¹ Otro producto generado es acil- CoA que se deja sin metabolizar y funciona como un ligando para PPAR- α .¹⁶ Sin embargo, Ip y col¹⁵⁷ demostraron la regresión de esteatohepatitis y

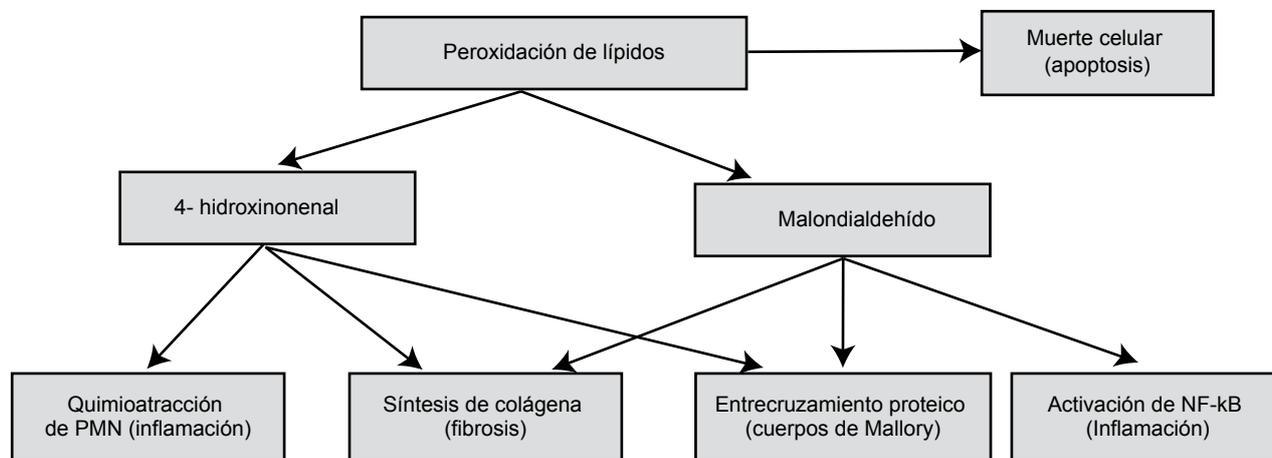


Figura 5. Mecanismos propuestos de esteatohepatitis por peroxidación lipídica inducida.^{74,84,121}

fibrosis en ratones a los que se administró un agonista PPAR- α ; entonces parece que PPAR- α y sus ligandos están implicados en la progresión de la enfermedad.¹⁶

- c) *Vía citocromo P450*. Los pacientes con NASH tienen sobrerregulación de proteínas microsomales, de las cuales CYP2E1 y CYP4A pueden ser las más importantes en la oxidación de flujo de ácidos grasos libres.^{16,74} La CYP2E1 está elevada por pérdida de la inhibición por insulina;^{15,51} ésta es una enzima que puede producir grandes cantidades de radicales libres (especialmente superóxido) por su ciclo inútil en la ausencia de sustratos. La liberación excesiva de radicales libres, si no es controlada por los sistemas endógenos antioxidantes, puede llevar a peroxidación de lípidos. Los efectos proinflamatorios, profibrogénicos de los productos aldehído finales de la peroxidación lipídica (malondialdehído y 4- hidroxinonal) potencialmente pueden ser responsables por todas las características histológicas típicas vistas en NASH.¹⁵⁸ CYP2E1 es una fuente microsomal mayor de estrés oxidativo, por lo que juega un papel en la patogénesis de NASH.^{121,158}

El estudio de Weltman y col¹⁵⁹ demostró que CYP2E1 está incrementada en NASH, en patrón similar al de la enfermedad por alcohol con incremento en la intensidad perivenular y una distribución acinar más extensa de la inmunotinción, siendo más prominente en la zona III, el área menos oxigenada del acino. Este trabajo encontró que CYP3A estaba disminuido, por lo que el cambio en CYP2E1 no es parte de un incremento generalizado de las proteínas de la citocromo P450.^{51,141}

El trabajo de Chalasani y col¹⁵⁸ determinó que la actividad de CYP2E1 hepática y la expresión de CYP2E1 en linfocitos está incrementada en NASH; las correlaciones significativas de CYP2E1 con hipoxemia y b- hidroxibutirato (cetonas) sugieren que estos factores juegan un papel en el incremento de la actividad de CYP2E1 vista en pacientes con NASH.

Datos preliminares sugieren que CYP4A11 está significativamente inducida en sujetos con obesidad grave probablemente debido a niveles más altos de ácidos grasos de cadena larga en el hígado;⁵⁰ esta proteína se localiza en el retículo endoplásmico e hidroxila ácidos grasos de cadena media como laureato y miristato.¹⁶⁰

El cuadro 5 resume las vías principales de generación de ROS.

Estas adaptaciones al estrés crónico incluyen: inhibición del gen de la ciclina D-1, activación aumentada del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (Stat-3, por sus siglas en inglés), pérdida del ATP hepático e inhibición de los estados replicativos del ciclo celular.⁹

En resumen, los mecanismos involucrados se pueden ver en la figura 6.

Algunos estudios sugieren que el hierro es importante para precipitar la producción de ROS y, consecuentemente, la peroxidación de lípidos.^{42,74} Aunque la mayoría de los trabajos no encuentra asociación entre sobrecarga de hierro con o sin heterocigocidad para hemocromatosis⁷⁴ y NAFLD, hay evidencia indirecta que sugiere que el hierro puede ser significativo; aproximadamente 30% de los casos de NAFLD tienen elevada ferritina (un tercio de los pacientes con NASH tiene aumento en la frecuencia de mutaciones Cys282Tyr en el gene de hemocromatosis, HFE)^{93,121} y hay una asociación entre resistencia a la insulina y hierro hepático. El hierro es un prooxidante, tiene efectos deletéreos en las mitocondrias y puede ser un sustrato para estrés oxidativo, promoviendo la progresión de la enfermedad.⁷⁴

CITOCINAS

Se ha propuesto que las adipocinas, citocinas producidas predominantemente por tejido adiposo, pueden jugar un papel importante en la patogénesis de resistencia a la insulina, hipertensión, alteraciones de la coagulación, dislipidemia e intolerancia a la glucosa, anomalías asociadas con el síndrome de resistencia a la insulina.^{39,131,161} Entre las principales citocinas adiposas involucradas se encuentran

Cuadro 5. Oxidación de ácidos grasos en el hígado⁷⁴

	Mitocondria	Microsomas	Peroxisomas
Tamaño de cadena	Mediana/larga	Larga/muy larga	Muy larga
Producto intermedio	H ₂ O ₂ peróxidos lípidos	H ₂ O ₂ superóxido	H ₂ O ₂
Regulación por PPAR- α	+	+++	+++

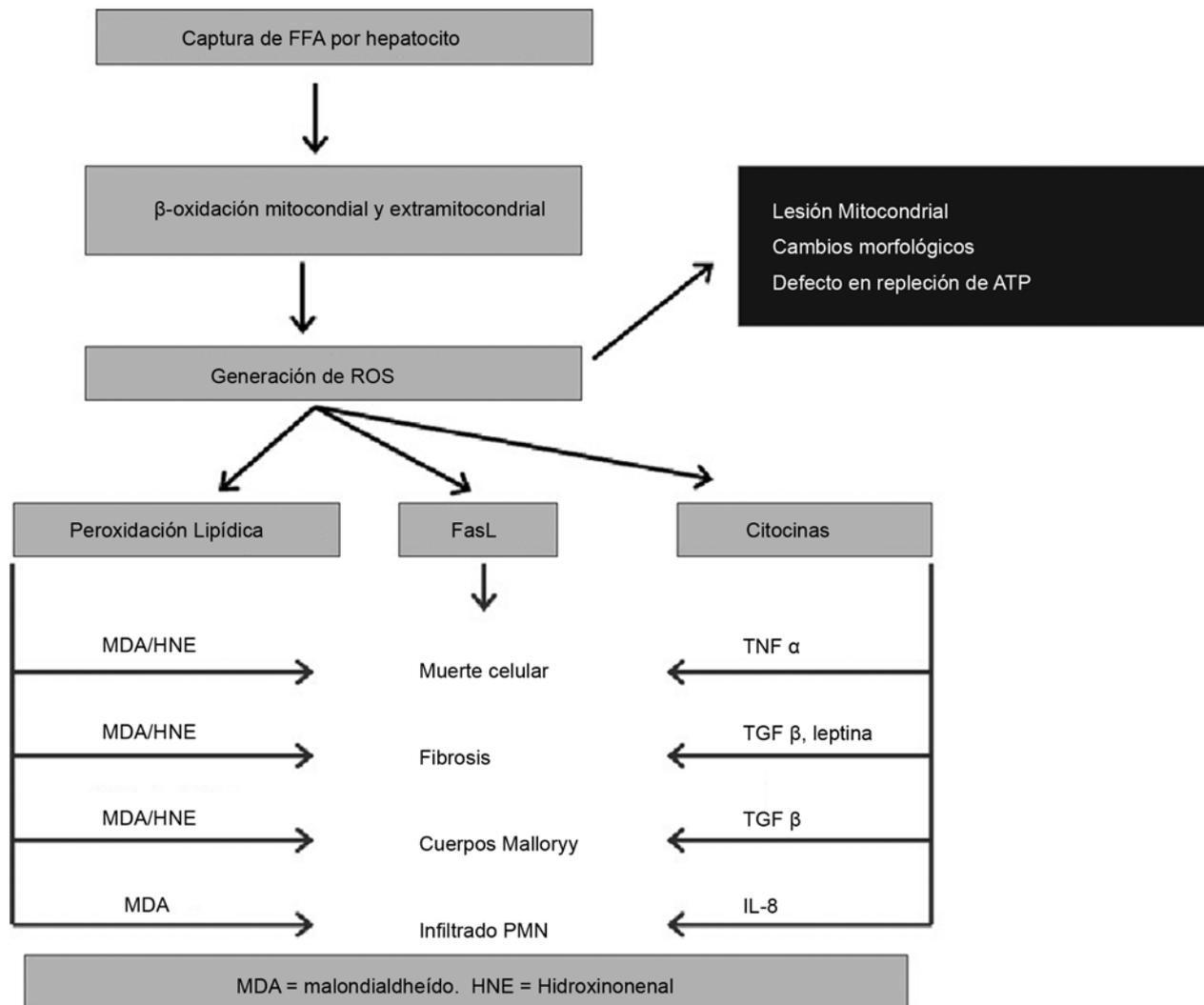


Figura 6. Consecuencias del aumento de FFA por hepatocitos. Muchas de las características de NASH siguen, lógicamente, a partir del incremento de FFA hepatocelular y subsecuente aumento en la generación de ROS por oxidación de FFA mitocondrial y extramitocondrial.¹³³

las sensibilizadoras a la insulina y las antagonicas a la hormona:

I Sensibilizadoras de insulina

a) Adiponectina

La adiponectina es la única adipocina conocida que se infrarregula en obesidad, aunque la hipoadiponectinemia se ha relacionado más fuertemente al grado de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia que al de adiposidad.⁶¹ Circula en valores relativamente altos en el organismo para influir la función metabólica,¹⁶² sugiriéndose que actúa como un adipostato al regular el balance de energía,¹⁶¹ pues tiene

diversas funciones sobre: carbohidratos, lípidos y el sistema inmunitario.⁶¹

a) *Efectos metabólicos:* estimula el uso de glucosa y la oxidación de ácidos grasos en el hígado por medio de la activación de la proteína cinasa activada por AMP,^{61,131,140,161,163} reduciendo la expresión de fosfoenolpiruvato carboxilasa y glucosa-6-fosfatasa;¹⁶¹ incrementa la habilidad de niveles subfisiológicos de insulina para suprimir la producción de glucosa. A nivel molecular aumenta el transporte de proteínas de flujo de ácidos grasos libres en el músculo y aumenta la actividad de aciltransferasa-coenzima A oxidasa y proteína 2 no unida; esto resulta en aumento del

transporte—oxidación de flujo de ácidos grasos libres en el músculo, con la subsecuente reducción en el plasma y concentración de triglicéridos musculares;¹⁶¹ en el hígado, promueve la exportación de lipoproteínas.¹⁴⁰ Otros mecanismos propuestos para explicar los efectos metabólicos de la adiponectina incluyen la expresión aumentada del gene PPAR α , que incrementa la oxidación grasa y activación directa de AMO- activada proteína-cinasa en el músculo esquelético y el hígado y, subsecuente incremento en la oxidación de ácidos grasos, captura de glucosa y producción de lactato en los miocitos.^{140,161} El estudio de Bajaj y col¹⁶¹ encontró que la concentración de adiponectina se correlacionó inversamente con los niveles de triglicéridos, por lo que es posible que tenga un efecto directo para inhibir la síntesis hepática de los mismos, evento que confirman otros autores.^{140,164}

La adiponectina disminuye la concentración plasmática de VLDL ApoB al aumentar su índice de catabolismo; esta asociación es independiente del efecto de resistencia a la insulina sobre la secreción de VLDL ApoB y puede resultar por su efecto en el músculo esquelético. Esto puede explicar la razón de que las concentraciones bajas de adiponectina se asocien con dislipidemia aterogénica (hipertrigliceridemia, baja HDL, preponderancia de LDL).⁶¹

b) Efectos inmunológicos. Estudios *in vitro* han demostrado que tiene diversos efectos antiinflamatorios.^{39,161,163,165} Opera como un factor clave autócrino de la función secretora del adipocito, reduciendo la liberación de IL 6⁶¹ e IL8,⁶¹ oncogene del crecimiento regulado- a⁶¹ proteína quimiotáctica para monocitos- 1 (MCP),⁶¹ proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) – 1a y 1 b,⁶¹ inhibición de la activación del factor nuclear κ B, supresión de la función de macrófagos y disminuye la expresión plasmática de TNF- α ^{161,163,165} El trabajo de Hui y col¹⁶² proveyó evidencia contundente que apoya la hipótesis de que la adiponectina tiene efectos antiinflamatorios hepatocitoprotectores en humanos con hígado graso, atribuible únicamente a factores metabólicos.

c) Efectos tróficos. Evidencia reciente sugiere que opera como un factor clave autócrino de la función secretora del adipocito, reduciendo la liberación de inhibidor tisular de metaloproteínasa (TIMP)-1 y TIMP-2; los inhibidores titulares de metaloproteínasas de matriz juegan un papel importante en la remodelación de la matriz extracelular, por lo que son esenciales para la adipogénesis; por lo

tanto, se ha sugerido que al disminuir la secreción de inhibidores titulares de metaloproteínasas de matriz, la adiponectina podría disminuir la hipertrofia del adipocito y la acumulación de grasa, contribuyendo directamente a la remodelación del tejido adiposo blanco al incrementar el número de adipocitos más pequeños.⁶¹

La adiponectina se asocia de forma positiva con la sensibilidad a la insulina^{131,163,166} y negativa con la grasa intraabdominal.¹³¹ Hui y col¹⁶² demostraron que en pacientes con NASH, entre menor sea el nivel de adiponectina, mayor es el grado de esteatosis o actividad necroinflamatoria. El trabajo de Petit y col¹⁶⁷ encontró que en hepatitis crónica C, la hipoadiponectinemia se asocia de forma significativa con el desarrollo de esteatosis hepática, de forma inversamente proporcional.

Los agonistas para PPAR γ , como las tiazolidinedionas, aumentan los niveles de adiponectina y reducen el de esteatosis hepática. Los estudios de Bajaj¹⁶¹ y de Promrat 165 descubrieron que estos agentes también reducen la necroinflamación hepática en NASH.¹⁶² Las tiazolidinedionas inician su acción al unir los PPAR γ , que se localizan primariamente en los adipocitos.¹⁶¹ Datos emergentes reportan que la administración de adiponectina recombinante disminuye la alteración metabólica y el daño hepático en modelos animales de NASH,^{5,16} al incrementar la oxidación de ácidos grasos e inhibir su síntesis por medio del aumento de la actividad de carnitina palmitotransferasa y supresión de acetil CoA carboxilasa y sintetasa de ácidos grasos, resultando en detrimento de la esteatosis hepática.⁵

b) Leptina

Es el producto genético secretado por adipocitos maduros en respuesta a la masa de tejido adiposo;¹⁶ su función principal es la regulación de la ingestión (disminuye¹⁶⁸) y gasto de energía,¹⁶⁹ al entrar al núcleo arcuato del hipotálamo, estimula los circuitos catabólicos e inhibe simultáneamente vías anabólicas, ambas mediadas por neuropéptidos efectores específicos. Uno de estos, el neuropéptido Y (NPY) estimula el consumo de alimentos y es inhibido por insulina y leptina. La proteína relacionada con agouti (AGRP) también es anabólica e inhibida por las mismas hormonas; el bloqueo neto de estos neuropéptidos resulta en efectos anorexigénicos, con disminución de la ingestión alimentaria e incremento del gasto energético.¹⁶⁸

La leptina está íntimamente involucrada con las señales de insulina (modula la secreción y actividad de esta hormona y su expresión está influida por la actividad de la misma)¹⁶ y la regulación del metabolismo de la glucosa en el músculo, tejido adiposo e hígado.⁵

La leptina puede jugar un papel importante en regular la repartición de grasa entre la b-oxidación mitocondrial y la síntesis de triglicéridos; los defectos en las señales de leptina se asocian con acumulación preferencial de grasa y alteración en la b-oxidación de grasa en el hígado. En los humanos estos defectos son más frecuentemente adquiridos que ser estados resistentes.² La infusión de esta adipocina disminuye significativamente el contenido hepático de triglicéridos y de grasa visceral, mientras que aumenta la acción de la insulina en la absorción periférica y síntesis de glucógeno.⁵

Recientemente se sugirió que las concentraciones elevadas de leptina asociadas con obesidad pueden contribuir a la esteatosis hepática en dos formas, al empeorar la resistencia a la insulina^{5,136} y la hiperinsulinemia sérica o al alterar la señalización de insulina en hepatocitos para promover la acumulación de ácidos grasos intracelulares.¹³⁶

Algunos estudios reportan niveles elevados de esta citocina en NASH^{5,162} que correlacionan con el grado de esteatosis, más no con el de fibrosis; esto es ciertamente sorprendente, pues los estudios en animales indican que la leptina es profibrogénica.¹⁶ Paradójicamente, otros estudios sugieren que no está elevada al compararse con controles.⁵

La leptina y sus receptores comparten similitudes estructurales y funcionales con la familia de citocinas IL-6 y, aparentemente leptina juega un papel crítico en la respuesta inflamatoria.^{16,169} Hukshorn y col¹⁶⁹ administraron leptina a pacientes bajo régimen para perder peso; encontraron que, excepto las células b, el tratamiento con leptina no influyó el detrimento de leucocitos y subfracciones mononucleares. La pérdida ponderal disminuyó los parámetros de inflamación humoral TNF- α , activador tisular del plasminógeno y factor Von Willebrandt, pero la suplementación de leptina incrementó las concentraciones de proteína C reactiva, el único indicador de una acción proinflamatoria humoral de leptina.

II Antagonistas de insulina

a) Factor de necrosis tumoral (TNF)

El factor de necrosis tumoral es una citocina multifuncional que regula la inflamación, viabilidad celular, metabolismo

y producción de otras citocinas; se produce por muchos tipos celulares, pero, en ausencia de infecciones activas, se genera principalmente en adipocitos.^{9,140} Los niveles de expresión del gene TNF son mayores en el tejido adiposo visceral (TAV) que en el subcutáneo (TASC).¹⁴⁰ Los sujetos con exceso de peso tienen una sobreexpresión del gene TNF- α ¹³⁶ lo que lleva a un estado de inflamación crónica.⁹ Aparentemente TNF- α actúa localmente en el tejido adiposo blanco, influyendo las concentraciones de otras adipocinas, como adiponectina y PAI-1.⁶¹

El factor de necrosis tumoral surgió como el líder que media la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad,^{5,9,140} (se ha sugerido que puede ser el factor común que une estas dos anomalías metabólicas).¹³⁶ Experimentos en animales han demostrado que la administración de anticuerpos anti-TNF mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la hiperinsulinemia, mismo efecto que sucede cuando se interrumpen los genes que codifican para TNF- α o sus receptores.¹⁴⁰ Cuando el TNF- α interactúa con sus receptores celulares, las proteínas relacionadas con el estrés son activadas, lo que explica la razón por la que TNF- α produce resistencia a la insulina; además, los incrementos en la actividad de las proteínas relacionadas al estrés también inducen factor nuclear kappa beta (NF-kb), el regulador transcripcional principal del gene de TNF- α y la fosforilación anormal de IRS-1; en algunos tipos celulares, como macrófagos y adipocitos, promueve la producción de más TNF- α .^{16,74,140}

El TNF- α incrementa la producción de ROS e inicia la fibrosis por activación directa de las células estelares hepáticas y por la producción de TNF- β , una citocina potentemente profibrogénica.⁵¹

La interacción de NF-kb con PPAR γ reduce la actividad de la segunda sustancia necesaria para la diferenciación de adipocitos. Por este medio el aumento de TNF- α previene la inducción normal de ciertos genes de adipocitos, incluyendo el antagonista de TNF- α , adiponectina. Los niveles bajos de adiponectina promueven una actividad sostenida de TNF, mayor inducción de proteínas relacionadas con el estrés y resistencia a la insulina crónica.¹⁴⁰

En ausencia de otra condición inflamatoria extrahepática, los niveles de TNF- α correlacionan con IMC incremento en la expresión de mRNA TNF- α del tejido adiposo en pacientes con diagnóstico histológico de NASH.^{16, 131} Algunos autores han reportado correlación entre TNF- α con el grado de necroinflamatorio¹⁷⁰, pero otros no apoyan esta hipótesis.¹⁶²

b) Resistina

La resistina, encontrada en la zona inflamatoria 3 (FIZZ3), es una proteína expresada en el tejido adiposo blanco y células mononucleares,¹⁵³ con características pro inflamatorias.³⁹ Varios estudios han encontrado aumento de esta adipocina en obesidad que se correlaciona positivamente con IMC o grasa corporal.¹⁷¹⁻¹⁷⁴ Otros han detectado asociación entre aumento de resistina y resistencia a la insulina con DM2.^{175,176,177} Otros más no han confirmado esta asociación.¹⁷⁵ Se ha sugerido que la resistina, incrementada en obesidad, podría proveer un vínculo decisivo entre la obesidad y DM2, con un papel en los mecanismos moleculares por los cuales el aumento de la adiposidad ocasiona resistencia a la insulina y DM2. En ratones tratados con resistina se altera la tolerancia a la glucosa y la acción de la insulina, mientras que la captación de glucosa estimulada por insulina por adipocitos está incrementada al neutralizar la resistina. Aparentemente, la adipocina influye en la diferenciación de adipocitos, aunque hay reportes conflictivos sobre si inhibe o promueve este proceso. Aunque el papel de la resistina en humanos aún no es claro, un estudio reciente demostró que los macrófagos son la fuente principal de esta adipocina en tejido adiposo blanco humano.⁶¹

Bajaj y col¹⁷⁸ mostraron que la resistina sérica correlaciona con el contenido de grasa hepática y la resistencia a la insulina hepática, más no con la resistencia a la insulina periférica en pacientes con DM2; de hecho, el principal blanco de la resistina es el hígado, donde induce resistencia a la insulina incrementa la producción de glucosa.

La mayoría de los autores concuerda en que la resistina está elevada en pacientes con NAFLD en proporción a la gravedad histológica de la enfermedad, por lo que los mayores niveles se encuentran en casos de NASH;^{153,179} no correlaciona con resistencia a la insulina, sino con obesidad.^{153,172}

c) Interleucina 6

La IL-6 es una citocina pleiotrópica con efectos que van desde la inflamación hasta la lesión tisular y es una de varias citocinas proinflamatorias que se han asociado con resistencia a la insulina. Es secretada por muchos tipos celulares, incluyendo células inmunitarias, fibroblastos, células endoteliales, músculo esquelético, queratinocitos, hepatocitos y tejido adiposo;^{180,181} inmunológicamente, IL-6 logra la diferenciación de linfocitos en células plas-

máticas maduras secretoras de Ig; participa en la activación de células T, y en el crecimiento y diferenciación. Además, induce piroxia y la producción de proteínas de fase aguda, es el inductor más potente de éstas por hepatocitos. IL-6 termina la sobre-regulación de la cascada inflamatoria e inhibe la síntesis de IL-1 y TNF- α .¹⁸¹

En cuanto a su papel en NAFLD, se sabe que los depósitos grasos viscerales liberan más IL-6 que los subcutáneos,^{61,180} aunque aparentemente la mayor parte de la IL-6 derivada de tejido adiposo blanco proviene de células inmunológicas estromales y no adipocitos. Ya que los depósitos viscerales drenan a la circulación portal, la evidencia sugiere que IL-6 inhibe la transducción de señales del receptor de insulina en hepatocitos que está mediada, al menos en parte, por inducción de supresores de señalización de citocinas- 3.¹⁸⁰

Los niveles plasmáticos de IL-6 correlacionan positivamente con obesidad y resistencia a la insulina; los valores elevados de esta citocina predicen el desarrollo de DM2. La pérdida ponderal disminuye considerablemente los niveles en tejido adiposo y suero. Estudios genéticos han demostrado también un alto nivel de correlación entre resistencia a la insulina y polimorfismo genético de IL-6.¹⁸⁰

Además de sus efectos glucorreguladores, IL-6 incrementa los niveles circulantes de flujo de ácidos grasos libres (a partir del tejido adiposo), con su bien conocido efecto adverso hacia la sensibilidad a la insulina; también deprime la secreción de adiponectina.¹⁸⁰

No sólo el exceso de tejido adiposo promueve la liberación de citocinas. Las células de Kupffer producen citocinas para eliminar los depósitos de lípidos oxidizados en lipoproteínas y por medio de la endotoxina portal derivada del intestino. Este mecanismo parece ser dependiente de leptina, osteoponina y ausencia de adiponectina.^{5,74} Asimismo, la lesión celular precipitada por ROS^{5,133} ocasiona liberación relacionada con la inflamación de varias citocinas, como TNF- α y otros mediadores, a los que se atribuyen características histológicas y fisiopatológicas específicas de NASH.¹³³ Además, promueve el aumento de la expresión de leptina y resistina, que son fibrogénicas por medio de sus efectos paracrinos en células endoteliales sinusoidales y por estimulación directa de células estelares hepáticas; éstas son la fuente clave del aumento en la matriz extracelular que caracteriza a la fibrosis y, por último, a la

cirrosis.^{15,133} Leptina y resistina también son fibrogénicas por su efecto indirecto en la producción de TNF- β por células sinusoidales y de Kupffer.¹⁵

CAMBIOS MORFOLÓGICOS

La acumulación de flujo de ácidos grasos libres en células hepáticas es directamente citotóxica (además de actuar como reservorio para hepatotoxinas)⁷⁴ e induce muerte celular de hepatocitos^{2,5,9,39} por diversos mecanismos:

- Disrupción de membrana (efecto detergente) en muy altas concentraciones.²
- Inhibición de la ATPasa Na⁺/K⁺.²
- Inhibición de glucólisis.²
- Desacoplamiento de b oxidación mitocondrial.²
- Disfunción mitocondrial global (ácidos grasos dicarboxílicos).²
- Anticuerpos de proteína cinasa C.²
- Alteración en la regulación de la homeostasis de Ca²⁺ intracelular.²
- Anticuerpos sostenida de PPAR α .²
- Anticuerpos aberrante de receptores nucleares (receptor de hormona tiroidea, receptor de hormonas sexuales, Fas/ Jun).²
- Genotoxicidad de aldehídos reactivos derivados de peroxidación lipídica.²
- Formación de etil ésteres de ácidos grasos tóxicos.²
- Inducción de disrupción lisosomal con activación de catepsina B.³⁹
- Regulación a la baja en el casete transportador A1 unido a ATP (ABCA1 por sus siglas en inglés) debido a la supresión o inhibición del factor de transcripción nuclear del receptor X alfa del hígado (LXR α por sus siglas en inglés).⁹
- Estimulación de proteínas apoptóticas con capacidad de inducir muerte celular.⁷⁴
- Sobrerregulación de la proteína- 2 de desacoplamiento, con potencial de causar depleción de ATP intracelular.⁷⁴
- Probable activación de la cinasa de la proteína mitógeno- anticuerpos (MAP).²

Ante el incremento de estrés oxidativo característico de esta enfermedad, la resultante peroxidación lipídica de membranas celulares deriva en disfunción de organelos y muerte celular apoptótica/ necrótica del hepatocito,^{5,133} a lo que también contribuye el ligando FAS inducido por ROS.⁷⁴

En cuanto a los organelos intracelulares, existen alteraciones morfológicas y funcionales en las mitocondrias,⁹ teniendo que el TNF- α liberado por estrés oxidativo altera la respiración, aumenta la permeabilidad y depleta el citocromo C de las mitocondrias. Ante esta lesión mitocondrial se encuentran cuerpos apoptoicos en hígados de pacientes con NAFLD, que son el resultado de un desequilibrio entre factores pro (Bax) y anti (Bcl-2 y Bcl-x) apoptóticos.⁷⁴ Los cambios morfológicos que presentan estos organelos comprenden megamitocondrias, cuerpos de inclusión paracrystalinos, multilamelación y polimorfismo en la apariencia y localización dentro de la célula y lóbulo de la mitocondria.^{74,141,182,183}

El estudio de Ozcan y col¹⁸⁴ demuestra que la grasa hepática causa estrés del retículo endoplásmico; la tensión biológica, incluyendo exceso de lípidos, hipoxia e hiperinsulinemia, altera el balance normal del RE y causa respuesta de estrés del organelo, activando varias proteínas que pueden causar: 1) resistencia a la insulina: por vía de la enzima que requiere inositol 1 (IRE-1) o la cinasa c-Jun N-terminal (JNK 1); 2) Apoptosis: vía caspasa 2; 3) inflamación, vía NF- κ b y 4) disfunción mitocondrial: vía BAP31.⁷⁴

INFLAMACIÓN

La obesidad representa una inflamación sistémica crónica de bajo grado,^{39,169} mediada particularmente por macrófagos,⁶¹ como se evidencia por la leucocitosis, aumento de citocinas proinflamatorias, IL-6 y TNF- α , elevación de proteínas de fase aguda y aumento en los niveles de marcadores de disfunción y activación de células endoteliales.^{61,169} El espectro de NAFLD es parte de este estado proinflamatorio.³⁹ La preponderancia de macrófagos puede ser ocasionada por MCP- 1 y sus receptores, pues es necesaria para el reclutamiento de macrófagos y está elevada en obesidad. Los niveles de MCP-1 son significativamente más altos en TAV comparado con el SC. Los macrófagos del tejido adiposo blanco constituyen la principal fuente de TNF- α y MCP-1, expresando niveles elevados de IL 6, así como receptores para leptina y adiponectina.⁶¹

Los macrófagos y adipocitos comparten varias características: TNF- α e IL 6 inducen un fenotipo inflamatorio en adipocitos, mientras que la adiponectina liberada por células grasas tiene efectos antiinflamatorios, como inhibir

la producción de TNF- α mediada por leptina. Algunos datos sugieren que la adiponectina puede tener propiedades proinflamatorias bajo ciertas circunstancias, por lo que se predice una intercomunicación probable entre macrófagos y adipocitos, particularmente en los depósitos de grasa viscerales metabólicamente más activos. Entonces, la co-localización de adipocitos metabólicamente activos y otros tipos celulares en tejido adiposo blanco con macrófagos provee un ambiente paracrino amplificado, estableciendo un círculo vicioso potencial de infiltración de células inflamatorias, producción de citocinas y disfunción de adipocitos. Un componente de la intercomunicación puede involucrar un asa paracrino entre ácidos grasos no esterificados y TNF- α , pues un estudio demostró que el TNF- α derivado de macrófagos incrementa la liberación de flujo de ácidos grasos libres de los adipocitos. Este efecto induce cambios inflamatorios (sobre regulación de MCP-1, IL 6 y TNF- α y contrarregulación de adiponectina), al menos parcialmente a través de la activación de MAPK.⁶¹

La simple oxidización de lipoproteínas convierte a éstas en partículas altamente inmunogénicas que, por ende, desencadenan una respuesta inmune.¹⁵¹ La ROS favorece la atracción de células inflamatorias al sitio,¹³³ por lo que característicamente hay infiltrado mixto de células inflamatorias agudas y crónicas,¹⁸² con polimorfonucleares dentro de los sinusoides y adyacentes a las células hepáticas lesionadas, pero pueden estar de forma dispersa e inespecífica en el lóbulo hepático.^{10,182}

Se presenta apoptosis de células T asesinas naturales, mediada por deficiencia de noradrenalina; consecuentemente a la disminución de esta estirpe celular en el hígado, el medio de citocinas es proinflamatorio (polarizado a Th-1), lo que lesiona el hepatocito, particularmente cuando las citocinas se producen por estímulos secundarios, como lipopolisacáridos.⁷⁴

También se pueden activar cinasas Redox- sensibles, resultando en que resultan aumento de la actividad de IKK β , llevando a inducción de factor de transcripción, factor nuclear kappa (NF- κ B).^{5,61,74} Los flujos de ácidos grasos libres pueden activar directamente IKK- β /NF- κ B mediante un mecanismo lisosomal, dependiente de catepsina. En esta vía, la translocación de Bax a los lisosomas con subsecuente desestabilización de estos orgánulos y la liberación de cisteína proteasa (catepsina B) al citosol; este fenómeno lleva a la activación de NF- κ B vía IKK- β y el siguiente incremento en la expresión de TNF- α .⁷⁴ Esto

puede incluir una cascada de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL8, así como síntesis de moléculas de adhesión, lo que resulta en aumento de la quimiotaxis para PMN y mayor producción mitocondrial de ROS, con depleción eventual del almacén antioxidante natural.⁵

Otro mecanismo inflamatorio es la señalización de PPAR α y PPAR γ ¹³³ teniendo que la expresión de PPAR- γ correlaciona con aumento de la inflamación en NASH,³⁹ mientras que la sobrerregulación de PPAR- α puede ser de hecho benéfica, ya que en modelos animales un ligando potente de PPAR- α disminuyó el contenido hepático de triglicéridos y el daño hepático.¹⁵⁷

FIBROSIS-CIRROSIS

El estrés oxidativo, ya sea como resultado de una generación excesiva de ROS dentro del hepatocito o reducción de las defensas antioxidantes, resulta en activación de las células estelares hepáticas,^{16,74} que son las responsables primarias de fibrogénesis;⁵ éstas normalmente se encuentran en el hígado como células inactivas para almacén de vitamina A^{5,185} y producen factores de crecimiento, citocinas, prostaglandinas y otras sustancias bioactivas,¹⁸⁵ localizándose a los lados del espacio de Disse.⁵ Sin embargo, una vez que se activan, sufren una transformación fenotípica a células similares a miofibroblastos^{5,185} con aumento en la capacidad de proliferación, movilidad, contractibilidad, así como síntesis de colágena y otros componentes de la matriz extracelular.¹⁸⁵ El proceso de estimulación es iniciado y perpetuado por una interacción compleja de factores que puede incluir ROS, citocinas y productos liberados de los hepatocitos dañados.^{5,15,50} Las células estelares hepáticas poseen procesos citoplásmicos adheridos a los sinusoides y pueden afectar el flujo sanguíneo sinusoidal.¹⁸⁵

El óxido nítrico que se origina en el TAV también juega un papel en el desarrollo de NASH.¹⁸⁶ El estudio de Canabakan y col¹⁸⁷ en 105 pacientes con NAFLD, encontró una elevación importante en los niveles de óxido nítrico plasmático cuando los casos tenían NASH.

CUADRO CLINICO

La mayor parte de los pacientes con NAFLD no avanzada son asintomáticos^{5,7,15,16,38} (45-100%).⁷ Como en otras enfermedades hepáticas crónicas, la fatiga^{5,7,15,38,79,188} es el síntoma más frecuente, pero el grado no correlaciona con la

gravedad o el estadio histológico de la enfermedad;³⁸ se ha sugerido que muchos pacientes obesos tienen síndrome de apnea del sueño y que éste puede empeorar la resistencia a la insulina.^{5,38} Algunos casos pueden experimentar dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen^{5,7,15,38,188} secundario al estiramiento de la cápsula de Glisson,³⁸ pues hasta en 75% hay hepatomegalia^{7,79} (esto se ha reportado más frecuentemente en niños).³⁸ Los estudios actuales sugieren que cualquier paciente con hepatomegalia, especialmente ante diabetes, es muy probable que tenga hepatopatía.¹⁸⁸ Los síntomas son más comunes en niños,⁷ que también pueden presentar acantosis nigricans.^{7,16}

Frecuentemente, los pacientes son diagnosticados cuando inician el tratamiento con medicamentos para disminuir niveles de lípidos y los estudios subsecuentes de TGP se encuentran anormales. Otro grupo de enfermos se detecta cuando la imagenología hepática se ordena por otra condición y se sospecha hígado graso. En un gran conjunto de casos se encuentra una TGP anormal cuando se están realizando estudios por síntomas inespecíficos.³⁸

Durante la exploración física la obesidad^{16,38} es el hallazgo dominante; en otros, las características de síndrome metabólico.³⁸ Se estima que 30-100% de los pacientes con NAFLD tienen obesidad^{16,38} y hasta 50% tiene cierto grado de hepatomegalia^{15,16,38} que puede elevarse hasta 95% si se valora por ultrasonido.⁷ El eritema palmar y arañas vasculares asociadas con enfermedad hepática crónica se presentan en una proporción pequeña; la atrofia muscular¹⁵ puede presentarse durante la progresión, pero es difícil de valorar por la obesidad.³⁸ Prurito,³⁸ anorexia,^{16,38} náusea³⁸ e incluso ictericia^{15,38} se ven ocasionalmente con la evolución del trastorno del hígado, pero una vez más, representan síntomas de enfermedad hepática avanzada de cualquier causa.³⁸ Edema y anasarca no se presentan hasta que la cirrosis se manifiesta,^{15,38} hemorragia variceal^{16,38} o encefalopatía^{38,74} señalan la hipertensión porta y el avance hacia cirrosis.^{38,74}

Parece que la disfunción mitocondrial que se presenta en la entidad no se limita sólo al hígado, pues se ha descrito mirada fija desconjugada intermitente (resultado de lesión mitocondrial adquirida) en pacientes con NAFLD.⁷⁴

REFERENCIAS

121. Day CP, James FWJ. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114(4):842-5.
122. Cinti S. The adipose organ. Milán: Editrice Kurtis, 1999.
123. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5):911-9.
124. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(3):753-68.
125. Hirsch J, Knittle JL. Cellularity of obese and non-obese human adipose tissue. *Fed Proc* 1970; 29:1516-21.
126. Bray GA. The underlying basis for obesity: relationship to cancer. *J Nutr* 2002; 132(11 Suppl):3451S-5S.
127. Kelley DE, Thaete FL, Troost FM, Huwe T, et al. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278(5):E941-8.
128. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Wajsborg E, et al. Abdominal fat distribution and peripheral and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283(6):E1135-43.
129. Nielsen S, Guo ZK, Johnson CM, Hensrud DD, et al. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J. Clin. Invest* 2004; 113(11):1582-8.
130. Sabir N, Sermez Y, Kazil S, Zencir M. Correlation of abdominal fat accumulation and liver steatosis: importance of ultrasonographic and anthropometric measurements. *Eur J Ultrasound* 2001; 14(2-3):121-8.
131. Utzschneider KM, Kahn SE. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12):4753-61.
132. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53(8):2087-94.
133. Bradbury MW, Berk PD. Lipid metabolism in hepatic steatosis. *Clin Liver Dis* 2004; 8(3):639-71, xi.
134. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, et al. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002; 35(4):898-904.
135. Chalasani N, Vuppalanchi R, Raikwar NS, Deeg MA. Glycosylphosphatidylinositol-specific Phospholipase D in nonalcoholic fatty liver disease: a preliminary study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6):2279-85.
136. Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000; 26(2):98-106.
137. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; 115(5):1343-51.
138. Nakamuta M, Kohjima M, Morizono S, Kotoh K, et al. Evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med* 2005; 16(4):631-5.
139. Bugianesi E, Zannoni C, Vanni E, Marzocchi R, et al. Non-alcoholic fatty liver and insulin resistance: a cause-effect relationship? *Dig Liver Dis* 2004; 36(3):165-73.
140. Diehl AM. Tumor necrosis factor and its potential role in insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8(3):619-38, x.
141. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120(5):1183-92.
142. <http://www.emedicine.com/med/TOPIC1173.HTM>

143. Haque M, Sanyal AJ. The metabolic abnormalities associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol* 2002; 16(5):709-31.
144. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7):3023-8.
145. Yesilova Z, Ozata M, Oktenli C, Bagci S, et al. Increased acylation stimulating protein concentrations in nonalcoholic fatty liver disease are associated with insulin resistance. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(4):842-9.
146. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967:363-78.
147. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, et al. IKK-B links inflammation to obesity induced insulin resistance. *Nat Med* 2005; 11(2):191-8.
148. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, et al. Reversal of obesity and diet induced insulin resistance with salicylates on targeted disruption of IKK β . *Science* 2001; 293(5535):1673-7.
149. Berson A, De Baco V, Lettéron P, Robin MA, et al. Steatohepatitis- inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1998; 114(4):764-74.
150. Opara EC. Oxidative stress. *Dis Mon* 2006; 52(5):183-98.
151. Tsimikas S. In vivo markers of oxidative stress and therapeutic interventions. *Am J Cardiol* 2008; 101(10A):34D-42D.
152. Letteron P, Fromenty B, Terris B, Degott C, et al. Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. *J Hepatol* 1996; 24(2):200-8.
153. Pagano C, Soardo G, Pilon C, Milocco C, et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3):1081-6.
154. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1):295-9.
155. Suzuki M, Aoshiba K, Nagai A. Oxidative stress increases Fas ligand expression in endothelial cells. *J Inflamm (Lond)* 2006; 3:11.
156. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Taniai M, et al. Hepatocyte apoptosis and Fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003; 125(2):437-43.
157. Ip E, Farrell G, Hall P, Robertson G, et al. Administration of the potent PPAR α agonist, Wy-14,643, reverses nutritional fibrosis and steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2004; 39(5):1286-96.
158. Chalasani N, Gorski C, Asghar MS, Asghar A, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37(5):544-50.
159. Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27(1):128-33.
160. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=1579>.
161. Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, Hardies LJ, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1):200-6.
162. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF- α or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40(1):46-54.
163. Targher G, Bertolinia L, Zenari L. Hypoadiponectinemia is closely associated with nonalcoholic hepatic steatosis in obese subjects. *Diabetes Care* 2004; 27(9):2085-6.
164. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6):3498-504.
165. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39(1):188-96.
166. Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(1):113-8.
167. Petit JM, Minello A, Jooste V, Bour JB, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to steatosis in hepatitis C virus infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4):2240-3.
168. Woods SC. The endocannabinoid system: mechanisms behind metabolic homeostasis and imbalance. *Am J Med* 2007; 120(2 Suppl 1):S9-17; discussion S29-32.
169. Hukshorn CJ, Lindeman JHN, Toet KH, Saris WHM, et al. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2004; 89(4):1773-8.
170. Wong VW, Hui AY, Tsang SW, Chan JL, et al. Metabolic and adipokine profile of Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(9):1154-61.
171. Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, Ichimura T, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 2004; 339(1-2):57-63.
172. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11):5452-5.
173. Vozarova de Courten B, Degawa-Yamauchi M, Considine RV, Tataranni PA. High serum resistin is associated with an increase in adiposity but not a worsening of insulin resistance in Pima Indians. *Diabetes* 2004; 53(5):1279-84.
174. Panidis D, Koliakos G, Kourtis A, Farmakiotis D, et al. Serum resistin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(2):361.6.
175. Silha JV, Murphy LJ. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4):1977-8.
176. Youn BS, Yu KY, Park HJ, Lee NS, et al. Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated

- in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1):150-6.
177. Zhang JL, Qin YW, Zheng X, Qiu JL, et al. Serum resistin level in essential hypertension patients with different glucose tolerance. *Diabet Med* 2003; 20(10):828-31.
178. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003; 149(4):331-5.
179. Bajaj M, Suraamornkul S, Hardies LJ, Pratipanawatr T, et al. Plasma resistin concentration, hepatic fat content, and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone-treated type II diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(6):783-9.
180. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ntali G, et al. Serum resistin and hepatic fat content in nondiabetic individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12):5122-5.
181. Pittas AG., Nandini A. Greenberg J, Greenberg AS. . Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endoc Metab* 2004; 89(2):447-52.
182. Borish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2 Suppl):S460-75.
183. Contos MJ, Chodhury J, Mills AS, Sanyal AJ. The histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8(3):481-500, vii.
184. Caldwell SH, Chang CY, Nakamoto RK, Krugner-Higby L. Mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8(3):595-617, x.
185. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004; 306(5695):457-61.
186. Brandão DF, Ramalho LN, Ramalho FS, Zucoloto S, et al. Liver cirrhosis and hepatic stellate cells. *Acta Cir Bras* 2006; 21 Suppl 1: 54-7.

Lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Raúl Carrillo Esper,* Paul Leal Gaxiola,** Luis Daniel Carrillo Córdova,*** Jorge Raúl Carrillo Córdova***

RESUMEN

Se comunica el caso clínico de una paciente femenina de 16 años de edad que ingresó por politraumatismo secundario a un accidente automovilístico. La paciente presentaba escalpe frontal y fractura lineal del cráneo, en el fémur izquierdo y la rama isquiopúbica derecha. Se colocó un clavo centromedular femoral y se reparó el escalpe frontal, la fractura isquiopúbica y de cráneo se atendieron de manera conservadora. El diagnóstico se estableció con la exclusión de otras causas del cuadro clínico. Se le indicó ventilación no invasora con IPAP de 9 cmH₂O y EPAP de 4 cmH₂O con lo que la enferma tuvo mejoría significativa en las primeras ocho horas.

Palabras clave: lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión, transfusión, granulocitosis, concentrados plaquetarios.

ABSTRACT

Communicates the clinical case of a 16-year-old female patient that entered for secondary multiple injuries to an automobile accident. The patient presented he scalp hood and lineal fracture of the skull, in the left femur and the branch isquiopúbica right. A nail was placed centromedular femoral and was repaired the scalp hood, the fracture isquiopúbica and of skull they were attended in a conservative way. The diagnosis was established with the exclusion of other causes of the symptomology. Him it was indicated ventilation not invader with IPAP of 9 cmH₂O and EPAP of 4 cmH₂O with what the sick one had significant improvement in the first eight hours.

Key words: TRALI, acute injury, transfusion, granulocytes, secondary sharp pulmonary wound to transfusion, transfusion, granulocitosis, platelet concentrates.

La lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión es una complicación poco conocida de la transfusión de productos sanguíneos, en especial de concentrados eritrocitarios, plasma fresco, aféresis y concentrados plaquetarios. Este concepto lo acuñó Popovsky en 1983 para referirse al edema pulmonar agudo no cardiogénico asociado con el empleo de productos sanguíneos. Esta afección se conoce también como reacción de hipersensibilidad pulmonar, edema pulmonar alérgico y

reacción pulmonar por leucoaglutininas. En 1951 Barnard describió el primer caso de edema pulmonar fatal asociado a transfusión y en 1957 Brittingham fue el primero en investigar la patogénesis de la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión al infundir a un voluntario sano leucoaglutininas y que desarrolló infiltrados pulmonares bilaterales. La primera serie de casos se publicó en 1966 por Philipps. En 1970 y 1971 se propuso que las leucoaglutininas contra antígenos HLA y no HLA estaban relacionadas con la

* Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía, presidente del Colegio Mexicano de Anestesiología, A.C., jefe de la unidad de terapia intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.

** Residente de segundo año, medicina del enfermo en estado crítico, Fundación Clínica Médica Sur.

*** Facultad de Medicina, Grupo NUCE, UNAM.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper, unidad de terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, Puente de Piedra 150, Col.

Toriello Guerra, Delegación Tlalpan.
Correo electrónico:seconcapcma@mail.medinet.net.mx
Recibido: agosto, 2008. Aceptado: octubre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Carrillo ER, Leal GP, Carrillo CLD, Carrillo CJR. Lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2009;25(2):154-62.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

inmunopatogénesis. Fue hasta 1985, con el reporte de una serie de 36 pacientes por parte Popovsky, que la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión se reconoció como una enfermedad diferente y específica.¹⁻⁶

El objetivo de este trabajo es comunicar un caso de lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión que se diagnosticó y atendió en la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur y revisar la bibliografía con la finalidad de alertar y poner al día a los clínicos acerca de esta complicación de la transfusión.

CASO CLINICO

Paciente femenina de 16 años de edad, que ingresó debido a un politraumatismo secundario a un accidente automovilístico, con escalpe frontal y fractura lineal de cráneo, del fémur izquierdo y la rama isquiopúbica derecha. Se le colocó un clavo centromedular femoral y se reparó el escalpe frontal. La fractura isquiopúbica y de cráneo se manejó de manera conservadora. La hemoglobina de ingreso fue de 11.2 g/dL. En el transoperatorio tuvo una hemorragia de 300 mL, por lo que no se consideró necesario transfundirla y se manejó con cristaloides, con balance neutro. En el postoperatorio la hemoglobina descendió a 8.3 g/dL, por lo que se indicó transfusión de concentrados eritrocitarios. La primera cursó sin complicaciones, pero al terminar la segunda tuvo un cuadro caracterizado por disnea súbita, taquicardia, hipotensión, taquipnea, desaturación arterial de oxígeno (SaO_2 de 90% con máscara reservorio al 100%) y diaforesis; esta fue la razón por la que ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva. A su llegada tenía una relación PaO_2/FiO_2 de 150 mmHg, presión arterial media de 50 mmHg y presión venosa central entre 8 y 12 mmHg. El electrocardiograma mostró taquicardia sinusal sin otras arritmias o alteraciones en la conducción. Para descartar la contusión miocárdica se practicó un ecocardiograma en el que se observó una fracción de expulsión de 76%, presión pulmonar sistólica de 47 mmHg, función diastólica y diámetro de ventrículos y aurículas normales, sin cortocircuitos ni trastornos de la movilidad o imagen de trombo en tránsito. Para descartar enfermedad tromboembólica venosa se realizó un ultrasonido doppler de los miembros inferiores y angiotomografía helicoidal pulmonar, que resultaron normales. Se colocó un catéter central para vigilancia continua de la saturación venosa central de oxígeno ($SvcO_2$), del que se envió una muestra

sanguínea para búsqueda de glóbulos de grasa, con resultado negativo. Con esto se excluyó el diagnóstico de embolismo grasa. La cuenta plaquetaria permaneció en el rango normal. La saturación venosa central de oxígeno se mantuvo por encima de 70%. A su ingreso a la UTI en la placa de tórax se observaron infiltrados pulmonares bilaterales (figura 1). La TAC de tórax corroboró los infiltrados bilaterales con derrame pleural bilateral (figura 2). Con lo anterior se hizo el diagnóstico, luego de excluir otras causas del cuadro clínico y de lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión. Se manejó con ventilación no invasora con IPAP de 9 cmH_2O y EPAP de 4 cmH_2O con lo que la enferma mostró mejoría significativa en las primeras ocho horas, pues disminuyó la dificultad respiratoria y la frecuencia cardíaca y se incrementaron la relación PaO_2/FiO_2 a 280 mmHg, estabilidad hemodinámica y la involución de los infiltrados en la radiografía simple de tórax y TAC (figuras 3 y 4).

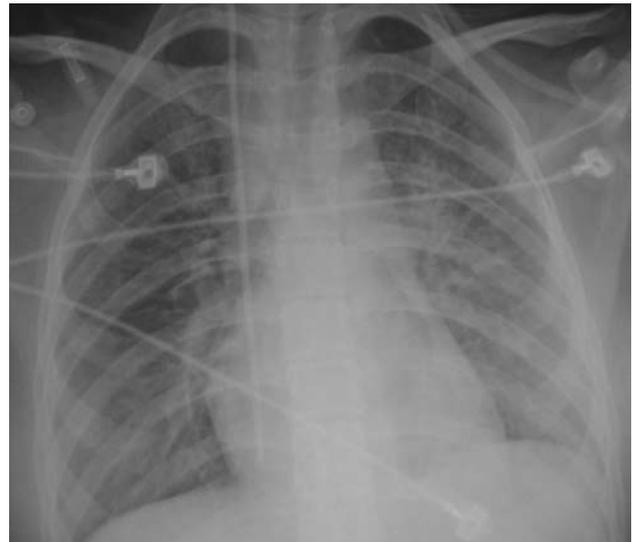


Figura 1. Radiografía de tórax donde se observan infiltrados pulmonares bilaterales y derrame pleural.

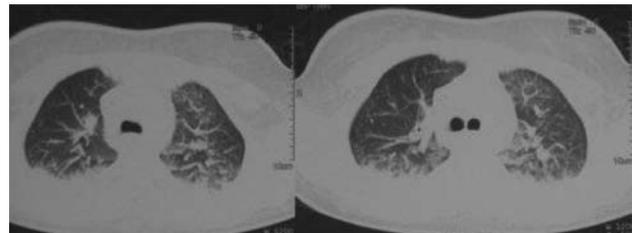


Figura 2. Tomografía axial computada de tórax donde se observan infiltrados pulmonares bilaterales con derrame pleural bilateral.

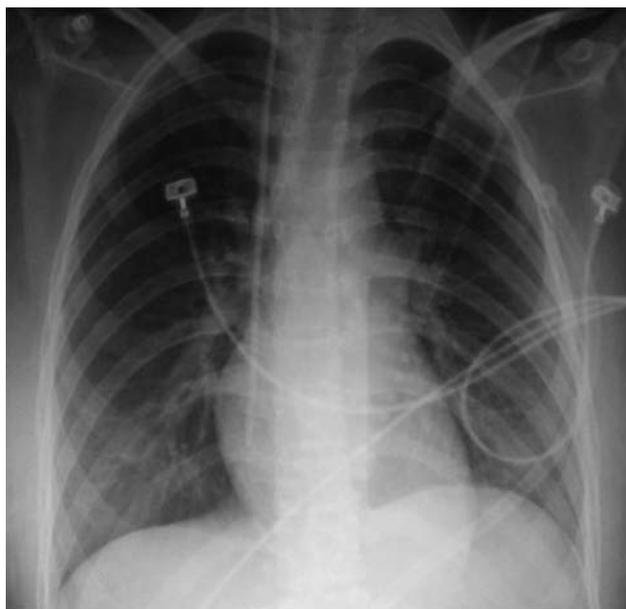


Figura 3. Radiografía de tórax donde se observa involución de los infiltrados pulmonares y derrame pleural.

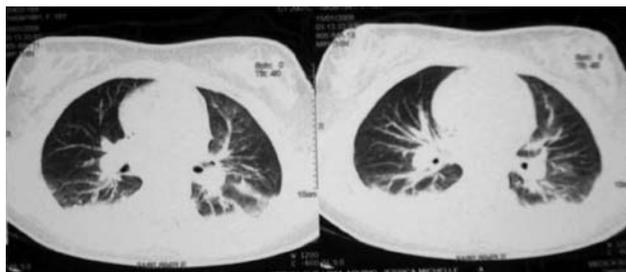


Figura 4. Tomografía axial computada de tórax donde se observa mejoría significativa del infiltrado pulmonar y derrame pleural.

DISCUSION

La lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión se define como el edema pulmonar agudo no cardiogénico relacionado con la transfusión de productos sanguíneos. Es consecutivo a la infusión de cualquier producto sanguíneo que contenga plasma y se ha descrito asociado a la transfusión de crioprecipitados, inmunoglobulinas intravenosas y preparaciones de células troncales. La incidencia de la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión se desconoce debido a que habitualmente no se diagnostica. Es muy frecuente que la hipoxia que sobreviene después de la hemotransfusión se explique como secundaria a la sobrecarga de volumen y se trate empíricamente con diuréticos. Muchos de estos casos representan una variante no

grave de lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión y ejemplifica el subdiagnóstico de ésta. Otras causas de que el diagnóstico adecuado no se realice se deben a que los especialistas en medicina transfusional no realizan un seguimiento clínico de los enfermos y, en algunos casos, el diagnóstico se enmascara por la complejidad del padecimiento y su evolución.^{7,8,9}

Los reportes de la FDA la catalogan como la tercera causa de muerte por transfusión después de la hemólisis y la contaminación bacteriana.¹⁰ Pueden padecerla los enfermos sin enfermedad pulmonar, aunque existen reportes que sugieren que puede ser más grave en quienes padecen enfermedad pulmonar previa. Popovsky reportó cinco casos de lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión en 3,110 pacientes en los que se aplicaron 21,000 productos sanguíneos; esto refleja una incidencia del 0.02% por unidad transfundida y 0.16% por paciente transfundido. Otros autores han encontrado cifras más bajas que van del 0.014% por unidad y 0.08% por paciente transfundido. Silliman reportó una incidencia más alta de lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión que corresponde al 0.09% por todos los componentes celulares transfundidos y 0.08% para todos los componentes transfundidos. En el 2001 la FDA recibió 45 reportes de muerte por lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión. En contraste, la incidencia de complicaciones infecciosas es de 1 en 20,000 unidades para hepatitis B a 1 en 2,000,000 para virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis C. En Estados Unidos, un tercio de los 150,000 pacientes con lesión pulmonar aguda han estado expuestos a múltiples transfusiones. Se desconoce si esta asociación es causal o sólo refleja la gravedad de la enfermedad de base. Es posible, y aún probable, que los casos reportados a los bancos de sangre representen sólo la punta del iceberg y que los factores transfusionales jueguen un papel mecanicista en muchos más casos de los que se tiene en mente. En los estudios clínicos efectuados en pacientes graves en los que se valora la práctica restringida de transfusión se ha observado menor incidencia de lesión pulmonar aguda (del 11.4 al 7.7%), lo que sugiere y apoya la relación entre transfusión y lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión. De acuerdo con un estudio canadiense, se utilizan 100,000 transfusiones por año en niños canadienses. Según la incidencia de 1 por cada 5,000, la cantidad de nuevos casos de lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión en esta población es de 20 por año.¹¹⁻¹⁵

La lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión tiene una incidencia de 1 a 5/10,000 unidades transfundidas de productos sanguíneos que contengan plasma. La lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión sucede con más frecuencia y gravedad cuando se aplican productos sanguíneos que contienen grandes cantidades de plasma, como es el caso de la sangre total y del plasma fresco congelado. Sin embargo, se ha reportado después de la transfusión de células rojas que contienen mínimas cantidades de plasma (10 a 20 mL). De acuerdo con el reporte anual británico de riesgos de transfusión, el componente más vinculado con la lesión pulmonar es el plasma fresco congelado, seguido de los concentrados plaquetarios.^{16,17,18}

PATOGENESIS

La mayoría de los casos de lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión suceden en el quirófano y en la unidad de terapia intensiva. Se ha propuesto que en estos escenarios el modelo de los dos golpes (*two hits*) está relacionado con la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión. El primer golpe es la enfermedad de base del paciente (cirugía, sepsis, traumatismo) y el segundo es la transfusión del producto sanguíneo. En un estudio retrospectivo de casos sin controles se encontró que las neoplasias hematológicas y la enfermedad cardíaca son factores de riesgo significativo. Un subgrupo en especial, por su elevado riesgo, son los pacientes que reciben quimioterapia y circulación extracorporal. Este modelo se ha usado en animales para el estudio del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, el cual al igual que la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión es un proceso dependiente de polimorfonucleares. En relación con el segundo golpe, los factores de riesgo descritos son la multiparidad y la edad de la sangre transfundida. La multiparidad es un factor de riesgo para lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión debido a la alta prevalencia de sensibilización al HLA en estos donadores. La madre está expuesta a los antígenos HLA paternos contra los que se producen anticuerpos. Conforme aumenta la paridad, la sensibilización es mayor. De esta manera, con dos embarazos la sensibilización es del 15% y para tres o más ésta puede llegar a 26%. La transfusión de productos sanguíneos de la madre a los hijos o al esposo incrementa de manera significativa el riesgo de esta lesión. En el único estudio prospectivo y al azar publicado, en el que se

estudió la incidencia de lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión en pacientes graves y en el que se valoró la influencia de la transfusión de productos sanguíneos de mujeres donadoras nulíparas o multíparas, se encontró que la transfusión de hemoderivados obtenidos de mujeres multíparas se asociaba con una incidencia significativamente mayor de hipotensión, disminución de la relación $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ y citocinas proinflamatorias.^{19,20,21}

Otro determinante fundamental en la patogénesis de la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión (LPAST) es la transfusión pasiva de anticuerpos y lípidos biológicamente activos. En los primeros reportes de LPAST se involucraron las leucoaglutininas a partir de lo cual la teoría más aceptada sobre la patogénesis de esta lesión es la transferencia pasiva de anticuerpos. El escenario clásico es el que el anticuerpo del donador se encuentra en el plasma del producto sanguíneo que será transfundido al receptor. Estos anticuerpos se unen a antígenos específicos de los polimorfonucleares, lo que induce su activación y liberación de productos oxidativos y no oxidativos que dañan al endotelio pulmonar, lo que induce edema por aumento de permeabilidad. Estos anticuerpos se unen también a monocitos activándolos, lo que induce la producción de citocinas preinflamatorias. No se requieren grandes cantidades de plasma para inducir esta reacción, son suficientes de 10 a 15 mL.^{22,23}

Una vez activado el endotelio pulmonar se expresan las moléculas de adhesión que inducen la marginación e internalización de polimorfonucleares al intersticio pulmonar, lo que amplifica la reacción inflamatoria y el edema por incremento de permeabilidad. Los blancos de los anticuerpos transfundidos, además de los polimorfonucleares, son leucocitos que expresan antígenos de histocompatibilidad I y II. Los epítopes específicos de neutrofilos relacionados con la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión son el 5b, NA2, NB1 y NB2. En la serie de Popovsky y Moore los anticuerpos granulocíticos se detectaron en por lo menos 89% de los casos. El 72% de anticuerpos linfocitotóxicos y 59% de los casos de estos anticuerpos correspondían a un patrón antigénico específico HLA. Así, puede concluirse que la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión es causada por la transfusión pasiva de antígenos leucocitarios humanos o anticuerpos granulocito específico en la mayoría de los casos, pero en aproximadamente 10% de los casos no se encuentran anticuerpos leucocitarios en el donador y en

el receptor. En estos casos, los lípidos biológicamente activos derivados de las membranas celulares, como la lisofosfatidilcolina, son los agentes etiológicos de la lesión pulmonar. Silliman fue el primero en demostrar que los lípidos biológicamente activos obtenidos del suero de pacientes con lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión son capaces de activar granulocitos.²⁴⁻²⁹

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Por el aumento en el número de casos de lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión se han realizado varias reuniones de consenso con el propósito de definirla con exactitud. La definición de consenso es que la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión es la "lesión pulmonar aguda relacionada por temporalidad a la transfusión". Esta definición no es fisiológicamente diferente de otras variantes de lesión pulmonar aguda o del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. En las autopsias de enfermos que fallecen por lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión grave el hallazgo universal es el de infiltración pulmonar por polimorfonucleares, lesión alveolar y edema. Así, el diagnóstico de esta lesión pulmonar deberá considerarse en todos los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda con hipoxemia significativa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de menos de 300 mmHg) en las primeras seis horas posttransfusión y que cumpla con los siguientes criterios:^{30,31}

1. Lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión sin factores de riesgo para lesión pulmonar aguda:

- Lesión pulmonar aguda en las primeras seis horas de la transfusión.
- Empeoramiento de la lesión pulmonar preexistente relacionada con transfusión.

2. Lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión con factores de riesgo para lesión pulmonar aguda:

- Agravamiento de la lesión pulmonar aguda en pacientes transfundidos con lesión pulmonar secundaria de diferente causa y que cumplen los criterios de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Entre los factores de riesgo para lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión en pacientes transfundidos destacan: cirugía reciente, sepsis, traumatismo, transfusión masiva, neoplasias hematológicas, enfermedad cardíaca y multiparidad.

La lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión ocurre en las primeras seis horas posteriores a la trans-

fusión, pero la mayoría de los casos evoluciona durante ésta o en la primera o segunda horas posteriores. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por: taquipnea, taquicardia, cianosis, disnea y fiebre. La hipotensión, aunque se reporta en la mayoría de los enfermos, puede ser un hallazgo poco sensible. A la auscultación se detectan estertores crepitantes difusos, hipoaereación y zonas de matidez, preferentemente en las zonas dependientes. Entre las anormalidades fisiopatológicas están: hipoxemia aguda, relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 300 mmHg, disminución de la distensibilidad y de la presión capilar pulmonar e incremento del corto circuito intrapulmonar. En la radiografía se observan infiltrados difusos algonosos y, en ocasiones, derrame pleural. Los infiltrados pulmonares desaparecen a las 96 horas en cerca de 80% de los pacientes, en el 20% restante pueden persistir hasta por siete días y en estos casos suele haber complicaciones asociadas.³¹

En estudios de autopsias de enfermos que fallecen debido a una lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión se observa edema pulmonar masivo con infiltración masiva de polimorfonucleares en el intersticio pulmonar, microcirculación y alvéolos. La relación granulocito-eritrocito es de 1 a 1 en los capilares pulmonares. Por microscopía electrónica se observan granulocitos en contacto con la membrana basal alveolar. El edema es de alta permeabilidad y es rico en proteínas, lo que se demostró en un estudio en el que la relación proteica líquido de edema-plasma era mayor a 0.75. La sobrecarga de líquidos y la disfunción cardíaca agravan el edema pulmonar secundario a una lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión.^{32,33}

El diagnóstico de la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión requiere de un alto índice de sospecha y de la exclusión de otras posibilidades diagnósticas que habitualmente se asocian con transfusión. La mayor parte de las reacciones sobrevienen en la primera a segunda horas después de la transfusión y casi todas en las primeras seis. Un cuidadoso examen médico deberá descartar la sobrecarga de volumen que, junto con la ecocardiografía y la cateterización pulmonar, ayudarán a eliminar edema agudo pulmonar cardiogénico. En casos donde exista duda diagnóstica podrá realizarse aspiración a través del tubo endotraqueal para obtener el líquido de edema y determinar su contenido proteico, lo que ayudará a confirmar o descartar el diagnóstico de edema pulmonar por incremento de permeabilidad. De esta manera, la relación proteica líquido de edema-plasma menor de 0.65 estará indicando

edema pulmonar hidrostático y si es mayor de 0.75 de edema pulmonar por incremento de permeabilidad. Este método es válido exclusivamente cuando la muestra tomada a través del tubo endotraqueal no está diluida.^{34,35}

Además de la sobrecarga de volumen deberá hacerse diagnóstico diferencial con reacción transfusional anafilactoide, sepsis bacteriana asociada a transfusión y reacción hemolítica inmediata.

El único parámetro de laboratorio que se ha asociado con la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión (LPAST) es la leucopenia. Ésta es un dato inicial y temprano asociado con la gravedad del edema pulmonar. La leucopenia transitoria es secundaria al secuestro masivo de leucocitos en la circulación pulmonar. Si la respuesta medular es adecuada, la cuenta leucocitaria se recupera en pocas horas. Esta leucopenia dinámica apoya el diagnóstico de lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión sobre el de edema pulmonar cardiogénico o sobrecarga de volumen. También se ha descrito trombocitopenia, la cual tiene mayor duración que la leucopenia y podría servir como un indicador diagnóstico. El diagnóstico definitivo y confirmatorio de LPAST requiere del estudio del donador y del receptor para la búsqueda y determinación de anticuerpos transfundidos pasivamente.³⁶

El diagnóstico de lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión se basa, principalmente, en el cuadro clínico y su asociación con la transfusión. Los estudios de laboratorio para confirmar el diagnóstico se dividen en pruebas para detectar los efectos y la presencia de anticuerpos para determinar el antígeno involucrado:

1) Pruebas para detectar la existencia y especificidad de anticuerpos:

- Prueba de citotoxicidad dependiente de anticuerpos en linfocitos y granulocitos: detecta anticuerpos *in vitro* capaces de fijar el complemento.
- Prueba de granuloaglutinación: detecta anticuerpos aglutinadores de granulocitos.
- Prueba de inmunofluorescencia de gránulos: es una técnica que usa inmunoglobulinas marcadas para detectar anticuerpos que se unen a la membrana del granulocito.
- Prueba de inmovilización de antígenos específicos de granulocitos con anticuerpos monoclonales.
- Citometría de flujo: utiliza sustancias fluorescentes para detectar anticuerpos contra-antígenos específicos de neutrófilos.

- ELISA de fase sólida para determinar anticuerpos anti-HLA.

2) Pruebas para determinar el antígeno involucrado:

- Técnicas de reacción en cadena de polimerasa con secuenciación de alelos específicos: con esta técnica de genotipaje se generan grandes cantidades de un determinado fragmento de ADN a partir de cantidades mínimas de éste, lo que ayuda a la determinación de antígenos de importancia clínica.
- Inmunoblot e inmunoprecipitación: se utilizan para caracterización inmunológica de un antígeno. Cuando el peso molecular del antígeno es conocido, estas pruebas pueden utilizarse como técnicas antígeno específicas para la identificación de anticuerpos.

PREVENCIÓN

De acuerdo con las diferentes series reportadas, la mortalidad de la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión es de 5 a 25%, lo que representa la tercera causa de mortalidad asociada a transfusión. Esto implica que la prevención de esta complicación es uno de los principales objetivos de la medicina transfusional moderna, tomando en cuenta que muchos de los casos de este tipo de lesión son prevenibles si hay apego a las guías publicadas sobre transfusión basadas en la evidencia científica.

El papel de la transfusión en los pacientes graves y en el transoperatorio es uno de los principales campos de investigación de la medicina actual y la evidencia acumulada indica que la mayor parte de las transfusiones de concentrados eritrocitarios, plasma fresco y crioprecipitados no tienen una clara indicación y en un buen número de casos se sobreemplean. Una buena parte de las medidas preventivas, además de la mencionada, se centra en las donadoras múltiparas. En algunos centros se tiene como norma excluir a las mujeres múltiparas como donadoras. En otros centros esto ha sido motivo de controversia dado que este grupo de donadoras es de los más motivados, como lo demostró el estudio de Kopko. En el estudio de prevalencia de sensibilización a HLA en donadores de aféresis plaquetaria se encontró que un tercio de las donadoras tenían uno o más embarazos. El 25% de estas donadoras estaban sensibilizadas a HLA; sin embargo, ninguna de las aféresis transfundidas estuvo relacionada con lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión. Por lo anterior y debido a que es imposible predecir *a priori* si

una donadora múltipara puede relacionarse con esta complicación es una posición extrema excluir de los programas de donación a este grupo. También debe tenerse en consideración que hay un subgrupo de donadores con títulos extremadamente elevados de anticuerpos antigranulocito 5b, los cuales inducen lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión grave. Esta eventualidad deben tomarla en cuenta todos los bancos de sangre.^{37,38,39}

Otra medida preventiva propuesta es el empleo de productos sanguíneos en los que se eliminó el plasma mediante lavado con solución salina o con el proceso de congelamiento-deglicerolización. La leucorreducción es motivo de controversia en la medicina transfusional. El método de reducción leucocitaria puede realizarse por centrifugación, sedimentación, aféresis o más comúnmente por filtración. La filtración puede realizarse antes del almacenamiento o previo a la transfusión. Las indicaciones aceptadas para leucorreducción son: aloinmunización HLA, para evitar reacciones transfusionales febriles no hemolíticas y para la prevención del estado plaquetario resistente, como alternativa para productos sanguíneos citomegalovirus seronegativos y para reducir la tasa de infección perioperatoria y la recurrencia tumoral. En términos de prevención de lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión la leucorreducción no tiene ningún papel debido a que no son los leucocitos del donador si no los anticuerpos los causantes de la reacción. En teoría, la leucorreducción puede reducir la acumulación de lípidos biológicamente activos en la sangre almacenada. Los leucocitos inducen la producción de lípidos biológicamente activos al degradar las membranas celulares y al activar fosfolipasas.^{40,41} Las estrategias de manejo de productos sanguíneos para prevenir la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión son:⁴² Los productos de donadores con anticuerpos leucocitarios demostrados o de aquellos con un alto riesgo de tenerlos (mujeres múltiparas) deberán tratarse para la eliminación del plasma y sólo las células deberán transfundirse.

La leucorreducción de componentes sanguíneos debe realizarse para prevenir la reactividad con anticuerpos leucocitarios del receptor.

La leucorreducción deberá realizarse para disminuir una respuesta inflamatoria biológica por los componentes celulares.

El tiempo de almacenamiento de los componentes sanguíneos debe reducirse con la finalidad de disminuir la

acumulación de citocinas u otros mediadores de respuesta biológica. Para concentrados eritrocitarios se recomienda que sea menor a 14 días y para concentrados plaquetarios menor a dos días.

Los componentes celulares de alto riesgo deben lavarse.

De acuerdo con la evidencia actual, los donadores portadores de los antígenos leucocitarios HNA-3a, HLA-A2 y HLA-B12 deberán descartarse como donadores de plasma o plaquetas.

TRATAMIENTO

El paso fundamental para el tratamiento es el diagnóstico correcto y temprano de la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión. De manera empírica, el tratamiento recomendado para esta lesión eran los esteroides, epinefrina y diuréticos lo que, con base en la evidencia clínica actual y la fisiopatología de la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión no tiene ningún sustento; es más, puede poner en riesgo la vida del paciente. Levy reportó un caso de lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión manejado empíricamente con diuréticos en el que sobrevino un grave deterioro hemodinámico secundario al efecto de éstos, lo que condujo a la colocación de un catéter de flotación pulmonar y a la reanimación intensiva con líquidos. El patrón hemodinámico de los pacientes con lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión es de normotensión a hipotensión con presiones de llenado normales o bajas, lo que contraindica la prescripción de diuréticos e insiste en la necesidad de adecuado monitoreo hemodinámico para valorar el requerimiento de líquidos.⁴³

En la mayoría de los casos, la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión se alivia espontáneamente y tiene mejor pronóstico que el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Para casos leves a moderados se recomienda la administración de oxígeno suplementario y, en ocasiones, de ventilación no invasora. Para casos más graves es necesaria la intubación y la ventilación mecánica con estrategia de reclutamiento alveolar y protección pulmonar. Con esta maniobra terapéutica la mayoría de los enfermos mejora de manera significativa a las pocas horas o días.

En casos de lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión recurrente debe valorarse cuidadosamente la necesidad de transfusión y, en caso necesario, deberán

transfundirse productos sanguíneos de donadores estudiados para descartar la existencia de anticuerpos. Hay reportes aislados del manejo de lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión con circulación extracorporal, óxido nítrico y prostaglandina E.^{44,45}

El caso expuesto ejemplifica un caso característico de lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión, diagnóstico al que llegamos por las manifestaciones agudas asociadas a la segunda transfusión de concentrado eritrocitario, luego de descartar insuficiencia cardíaca, contusión miocárdica, sobrecarga hídrica, enfermedad tromboembólica venosa o embolismo graso; además, la rápida respuesta a la ventilación no invasora es característica de esta lesión.

REFERENCIAS

- Bernard RD. Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. *N Y State J Med* 1951; 51:2399-402.
- Brittingham TE, Chaplin H Jr. Febrile transfusion reactions caused by sensitivity to donor leukocytes and platelets. *JAMA* 1957; 165:819-25.
- Phillips E, Fleischner FG. Pulmonary edema in the course of a blood transfusion without overloading the circulation. *Dis Chest* 1966 ;50:619-23.
- Ward HN. Pulmonary infiltrates associated with leucoagglutinin transfusion reactions. *Ann intern Med* 1970; 73:689-94.
- Thompson JS, Severson CD, Pamel MJ, Marmorstein BL, et al. Pulmonary "hypersensitivity" reactions induced by transfusion of non-HL-A leucoagglutinins. *N Engl J Med* 1971; 284:1120-5.
- Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25:573-7.
- Rodríguez MR. TRALI: daño pulmonar agudo por transfusión. *Rev Med IMSS* 2004; 42:501-5.
- Silliman CC. Transfusion-related acute lung injury. *Transf Med Rev* 1999; 13:177-86.
- Wallis JP. Transfusion-related acute lung injury (TRALI)-under-diagnosed and under-reported. *BJA* 2003; 90:573-6.
- Sazama K. Transfusion 29, Abstract Suppl 42nd. New Orleans, Lo: AABB Ann Meet 1989; S121, S365.
- Win N, Ranacinghe E, Lucas G. Transfusion-related acute lung injury: a 5 year look-back. [Letter]. *Transfusion Medicine* 2002; 12:387-9.
- Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:185-9.
- Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al. Transfusion related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003; 101:454-62.
- Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976-1985. *Transfusion* 1990; 30:583-90.
- Lee JH. Transfusion-related fatalities: reports to US FDA, 1990-1998. *ABC Newsletter*, 1999.
- Popovsky MA, Davenport RD. Transfusion related acute lung injury: femme fatale? *Transfusion* 2001; 41:312-5.
- Reesse EP, McCullough JJ, Craddock Pr. An adverse pulmonary reaction to cryoprecipitate in a hemophiliac. *Transfusion* 1975; 15:583-8.
- SHOT Annual report 2000/2001. Available at <http://www.shot@demon.co.uk> (accessed 6/11/2002).
- Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion related acute lung injury. A review. *Chest* 2004; 126:249-58.
- Palfi M, Berg S, Ernerudh JA. Randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous? *Transfusion* 2001; 41:317-22.
- Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO. The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. *Transfusion* 1997; 37:719-26.
- Kopko PM, Plaglieroni TG, Popovsky MA, et al. TRALI: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion* 2003; 43:177-84.
- Davoren A, Curtis BP, Shulman IA, et al. TRALI due to granulocyte-agglutinating human neutrophil antigen-3^a (5b) alloantibodies in donor plasma: a report of 2 fatalities. *Transfusion* 2003; 43:641-5.
- Boshkov LK. Transfusion-associated acute lung injury: An evolving understanding of the roles of leukocyte antibodies. *Vox Sang* 2002; 83(Suppl 1):299-303.
- Kopko PM. Review: transfusion-related acute lung injury: Pathophysiology, laboratory investigation, and donor management. *Immunohematology* 2004; 20:103-11.
- Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:185-9.
- Popovsky MA, SB Moore. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25:573-7.
- Silliman CC, Dickey WO, Paterson Aj, et al. Analysis of the priming activity of lipids generated during routine storage of platelet concentrates. *Transfusion* 1996; 36:133-9.
- Silliman CC, Voelkel NF, Allard JD, et al. Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model. *J Clin Invest* 1998; 101:1458-67.
- Fisk J, Snyder E, Blajchman MA. Transfusion-related acute lung injury. *The Hematologist: ASH News and Reports*. Washington, DC: American Society of Hematology 2004; 1[3]:4.
- Silliman CC, Ambruso RD, Boshkov KL. Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005; 105:2266-73.
- Dry SM, Bechard KM, Milford EI, et al. The pathology of transfusion-related acute lung injury. *Am J Clin Pathol* 1999; 112:216-21.
- Yost CS, Matthay MA, Gropper MA. Etiology of acute pulmonary edema during liver transplantation: a series of cases with analysis of the edema fluid. *Chest* 2001; 119:219-23.
- Fein A, Grossman RF, Jones JG, et al. The value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema. *Am J Med* 1979; 67:32-8.
- Matthay MA. Pathophysiology of pulmonary edema. *Clin Chest Med* 1985; 6:301-14.

36. Yomtovian R, Press C, Engman H, et al. Severe pulmonary hypersensitivity associated with passive transfusion of a neutrophil-specific antibody. *Lancet* 1984; 22:244-6.
37. Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, et al. Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA* 2002; 287:1968-71.
38. Densmore TL, Goodnough LT, Ali S, et al. Prevalence of HLA sensitization in female apheresis donors. *Transfusion* 1999; 39:103-6.
39. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288:2827-35.
40. Silliman CC, Bjornsen AJ, Wyman TH, et al. Plasma and lipids from stored platelets cause acute lung injury in an animal model. *Transfusion* 2003; 43:633-40.
41. WL, Moore EE, Offner PJ, et al. Plasma from aged stored red blood cells delays neutrophil apoptosis and primes for cytotoxicity: abrogation by poststorage washing but not prestorage leukoreduction. *J Trauma* 2001; 50:426-32.
42. Mair DC, Hirschler N, Eastlund T. Blood donor and component management strategies to prevent transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Crit Care Med* 2006; 34[Suppl]:137-43.
43. Levy GJ, Shabot MM, Hart ME, et al. Transfusion-associated noncardiogenic pulmonary edema: report of a case and a warning regarding treatment. *Transfusion* 1986; 26:278-81.
44. Lecamwasam HS, Katz D, Vlahakes GJ, Dzik W, et al. Cardiopulmonary bypass following severe transfusion-related acute lung injury. *Anesthesiology* 2002; 97:1311-12.
45. Worsley MH, Sinclair Cj, Campanella C, Kilpatrick DC, et al. Non-cardiogenic pulmonary oedema after transfusion with granulocyte antibody containing blood: Treatment with extracorporeal membrane oxygenation. *Br J Anesth* 1991; 67:116-9.

Pseudotrombocitopenia: reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Raúl Carrillo Esper,* Neisser Morales Victorino,** Francisco Javier Ramírez Rosillo ***

RESUMEN

La pseudotrombocitopenia es un padecimiento poco conocido, con una incidencia del 0.09 al 1.9%. Es secundaria a la agregación de plaquetas *in vitro* mediada por anticuerpos que pueden ser EDTA o citrato dependientes o ambos. Es un fenómeno causado por autoanticuerpos plaquetarios que se comportan como aglutininas frías dependientes del anticoagulante EDTA. Los anticuerpos suelen ser IgG (subclases IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) aunque se han descrito anticuerpos IgA e IgM dirigidos contra el complejo glucoproteínico IIb/IIIa de la membrana plaquetaria. También está reportada asociada con sepsis, fármacos, neoplasias y cirugía cardíaca.

Palabras clave: pseudotrombocitopenia, ácido etilendiaminetetraacético (EDTA), aglutininas frías.

ABSTRACT

Pseudotrombocitopenia unrecognized entity with an incidence of 0.09% to 1.9%. (1) It is secondary to the aggregation of platelets *in vitro* mediated by antibodies that can be EDTA or citrate dependent or both. It is a phenomenon caused by auto platelet antibodies that behave like cold agglutinins EDTA dependent. Antibodies are usually IgG (IgG1 subclasses, IgG2, IgG3, IgG4) although both have been described as IgA IgM antibodies directed against the complex glycoprotein IIb / IIIa of the platelet membrane. It has been associated with sepsis, cancer, cardiac surgery and drugs.

Key words: Pseudothrombocytopenia, Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), cold agglutinins.

La pseudotrombocitopenia es un padecimiento poco conocido, con una incidencia del 0.09 al 1.9%.¹ Es secundaria a la agregación de plaquetas *in vitro* mediada por anticuerpos que pueden ser EDTA (ácido etil endiamino tetra acético) o citrato dependientes o ambos. No incrementa el riesgo de hemorragia y su importancia radica en la certeza del diagnóstico temprano y oportuno; cuando no es así pueden tomarse decisiones diagnósticas y terapéuticas erróneas.

El objetivo de esta comunicación consiste en alertar a la comunidad médica en relación con este padecimiento y revisar la bibliografía al respecto.

REPORTE DEL CASO

Paciente masculino de 67 años de edad, con antecedentes de tabaquismo intenso, enfisema pulmonar buloso, hipercolesterolemia y fibrilación auricular crónica. El padecimiento se inició con hematuria e infección por *Escherichia coli* consecutivas a un divertículo vesical con litiasis. Ingresó a la Fundación Clínica Médica Sur para atención quirúrgica. Ahí se le practicó cistectomía parcial y resección del divertículo vesical. Durante el posoperatorio tuvo dolor abdominal, taquicardia, diaforesis e hipotensión resistente al manejo con líquidos y vasopresores; por esto se decidió volverlo a operar debido al diagnóstico de sepsis de origen abdominal.

Los hallazgos quirúrgicos fueron: perforación del sigmoides que ameritó colostomía y lavado de la cavidad abdominal. Ingresó al servicio de Terapia Intensiva en choque séptico. Ahí se inició la reanimación dirigida por metas, con requerimiento de dosis elevadas de vasopresores para mantener la estabilidad hemodinámica.

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

** Residente del segundo año de la especialidad en Medicina Interna.

*** Médico adscrito al servicio de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. México, DF.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150, colonia Toriello Guerra. México 14050, DF.

Recibido: mayo, 2008. Aceptado: octubre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Carrillo ER, Morales VN, Ramírez RFJ. Pseudotrombocitopenia: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2009;25(2):163-8.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Los hemocultivos demostraron la existencia de *Streptococcus bovis*, que se trató con meropenem y amikacina. A pesar del tratamiento con estos antibióticos el paciente evolucionó con deterioro e incremento de los puntajes de APACHE y SOFA a 24 y 17, respectivamente. Debido a esto se decidió administrarle proteína C activada recombinante humana a la dosis de 24 mcg/kg/día en infusión continua durante 96 horas. Con esta medida sí mostró una mejoría significativa de la acidosis láctica y de la perfusión microvascular: se redujeron los puntajes de APACHE II y SOFA, con menores dosis de vasopresores e inotrópicos. Durante la evolución se demostró trombocitopenia, que al principio se creyó era secundaria a sepsis.

En los frotis de sangre periférica con EDTA se observaron agregados plaquetarios (Figura 1), fenómeno que no se apreció con ácido cítrico, citratos y dextrosa (ACD) (Figura 2). Ante la sospecha de pseudotrombocitopenia se realizó una prueba de conteo plaquetario seriado a los 0, 60 y 120 minutos, a temperatura ambiente con exposición a EDTA y ácido cítrico, citratos y dextrosa (Figura 3) en la que se observó disminución de la cuenta plaquetaria con EDTA en relación con citrato y leucocitosis, con lo que se corroboró el diagnóstico de pseudotrombocitopenia. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Conteo plaquetario y leucocitario seriado

Tiempo	0 minutos	60 minutos	120 minutos
Plaquetas/ μ l EDTA	29 000	58,000	44,000
Plaquetas/ μ l ACD	75,000	63,000	66,000
Leucocitos/ μ l EDTA	12 000	11, 200	11,100

El histograma plaquetario mostró la caída en la pendiente y amplitud y el histograma leucocitario, desviación a la izquierda, con ascenso rápido y pendiente pronunciada. Lo anterior corroboró el diagnóstico de pseudotrombocitopenia. (Figura 1)

DISCUSIÓN

La pseudotrombocitopenia es una falsa disminución de la cuenta plaquetaria por debajo del valor normal inferior (menos de 150,000/ μ L) cuando se mide en sistemas automatizados.¹ Es secundaria a la formación de agregados plaquetarios en las muestras sanguíneas, o a la formación

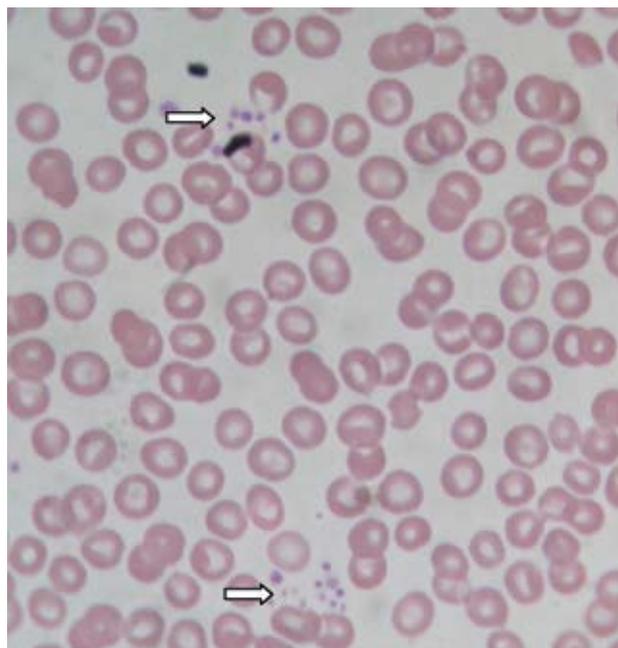


Figura 1. Frotis de sangre periférica con EDTA en el que se observan acumulaciones plaquetarias (flecha blanca)

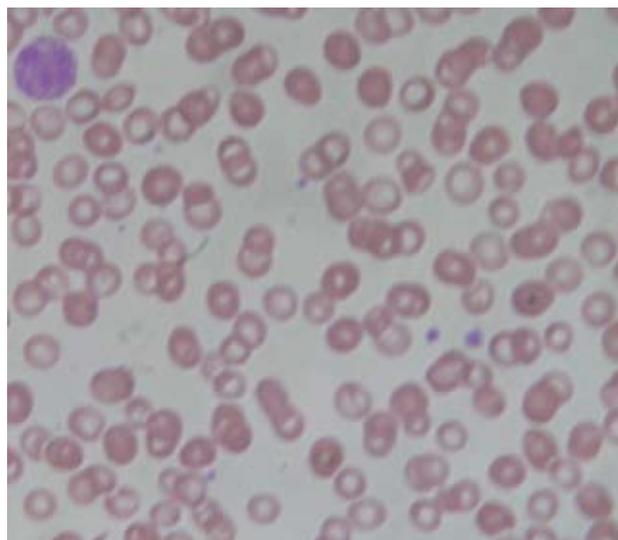


Figura 2. Frotis de sangre periférica con ACD. No se observan acumulaciones plaquetarias

de rosetas de plaquetas alrededor de los neutrófilos (“sate-litismo plaquetario”).^{2,3,4} La aglutinación de las plaquetas puede resultar en la formación de grumos de tamaño similar a los leucocitos, que son difíciles de distinguir en un contador automático reconociéndolos como leucocitos, lo que resulta en pseudoleucocitosis.

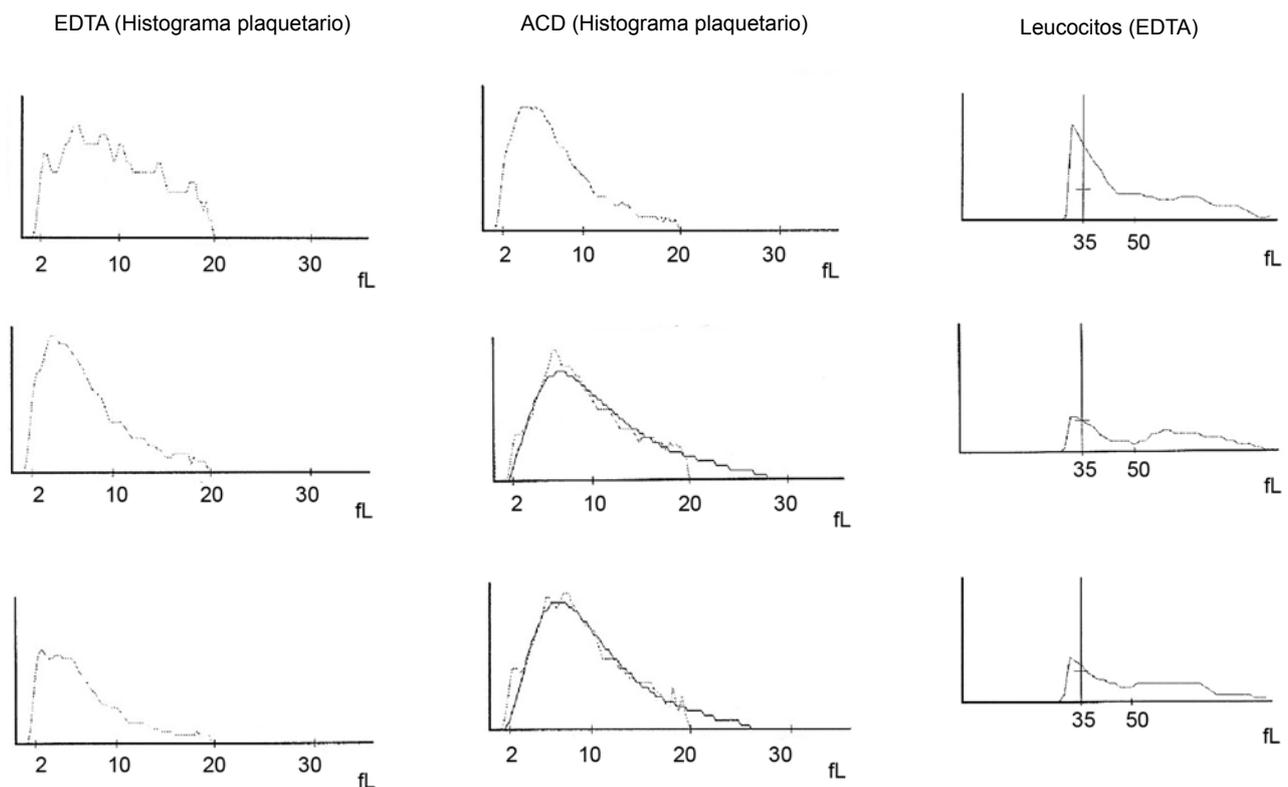


Figura 3. Histograma plaquetario y leucocitario con EDTA y ACD

ASPECTOS HISTÓRICOS

En 1969 Gowland y sus colaboradores⁵ y en 1970 Walkins y Shulman⁶ describieron un factor que provocaba *in vitro* la aglutinación de las plaquetas en presencia de EDTA y a temperaturas menores de 37°C.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la pseudotrombocitopenia dependiente de EDTA es de 1/1,000 citometrías realizadas^{7,8} y representa la segunda causa más común de disminución de la cuenta plaquetaria.⁹ Sucede con más frecuencia en pacientes hospitalizados. Cohen y sus colaboradores⁹ realizaron un estudio retrospectivo en el que evaluaron 60 casos consecutivos de citometrías con cuentas plaquetarias inferiores a 100,000/ μ L obtenidas a lo largo de dos años en pacientes hospitalizados, de los que 17% correspondieron a pseudotrombocitopenia. En el cuadro 2 se describen varios estudios que han analizado la incidencia de pseudotrombocitopenia.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la pseudotrombocitopenia está relacionada con:

- **La técnica de recolección y procesamiento de la sangre**
 - Toma inadecuada de la muestra con desarrollo de microcoágulos en la jeringa y el tubo colector.
 - Dilución de la muestra cuando se obtiene a través de catéteres centrales.
 - Agitación inadecuada del tubo colector.
- **Síndrome de plaquetas gigantes**
- **Inducida por EDTA.** Representa la principal causa de pseudotrombocitopenia. Es consecutiva a la agregación de plaquetas *in vitro* ante EDTA.^{1,2,3,5,8} Sus características sobresalientes son: trombocitopenia, pseudoleucocitosis, tiempo de sangrado, coagulación y fibrinógeno en rango normal, así como los agregados plaquetarios en el frotis de sangre periférica.

Cuadro 2. Frecuencia de pseudotrombocitopenia causada por aglutininas plaquetarias EDTA dependientes

Autor	Frecuencia	
Payne y Pierre (EUA, 1984) ²⁴	124/143,000; 0.9%	Todos los recuentos de plaquetas durante un año. Clínica Mayo
Savage (EUA, 1984) ²⁵	154/135,806; 0.11%	Las 154 muestras anormales fueron de 93,095 pacientes hospitalizados.
Vicari y cols. (Italia , 1988) ²⁶	43/33, 623; 0.13%	Sin correlación con presencia o ausencia de enfermedad
García Suarez y cols (Madrid, 1992) ²⁷	23/20,760; 0.11%	Pacientes ambulatorios
Sweeney y cols (EUA,1995) ²⁸	2/945;0.21%	Donantes de aféresis sanos.
Bartels y cols (Holanda 1997) ²⁹	46/45,000; 0.10%	Pacientes ambulatorios

Es un fenómeno causado por auto anticuerpos plaquetarios que se comportan como aglutininas frías, dependientes del anticoagulante EDTA. Los anticuerpos suelen ser IgG (subclases IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) aunque se han descrito anticuerpos IgA e IgM, dirigidos contra el complejo glucoproteínico IIb/IIIa de la membrana plaquetaria,^{1,4,5,8,9,10} como lo demuestra el hecho de que no se manifieste en individuos con trombostenia de Glanzman (enfermedad hemorrágica hereditaria asociada con mutación de los genes responsables de las síntesis de GPIIb/IIIa que lleva a un trastorno de la agregación plaquetaria).^{4,12}

También se han descrito anticuerpos dirigidos al antígeno de membrana GP78. Los anticuerpos que median el satelitismo plaqueta-neutrófilos son capaces de reaccionar con un epitopo en la GPIIb/IIIa de la plaqueta y con el receptor FcγIII del neutrófilo a través de las regiones Fab y Fc de la molécula, respectivamente.¹²

Se han descrito tres mecanismos inmunológicos:^{1,10,11}

1. Anticuerpos reactivos al frío y EDTA independientes.
 2. Anticuerpos EDTA dependientes y temperatura independientes (IgG)
 3. Anticuerpos EDTA y temperatura dependientes (IgM)
- **Inducida por citrato, oxalato, heparina.** Aunque en menor proporción existen reportes de casos de pseudotrombocitopenia.¹¹⁻¹⁴
 - **Asociada con enfermedades autoinmunitarias.** Se ha descrito una correlación de 83% entre la detección de anticuerpos plaquetarios y anticardiolipina. Mediante estudios de absorción se encontró que la mayor parte de los anticuerpos dependientes de EDTA tiene actividad antifosfolípica, pero no todos los anticuerpos anticardiolipina inducen pseudotrombocitopenia.¹⁵

- **Asociada con medicamentos.** Existen múltiples reportes de pseudotrombocitopenia concomitante con medicamentos, como el abciximab, ácido valproico, mexiletina y olanzapina.^{14,16-21}
- **Asociada con tumores sólidos, síndromes mieloproliferativos y linfoproliferativos.** Puede retrasar el diagnóstico oportuno en pacientes con trombocitosis esencial.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha clínica de pseudotrombocitopenia, el primer paso es repetir el conteo plaquetario y observar el frotis de sangre periférica en una nueva muestra de sangre tomada de la vena periférica. Si en el frotis se observan agregados plaquetarios debe iniciarse el siguiente protocolo para corroborar el diagnóstico de pseudotrombocitopenia (Figura 4).^{1,22}

- Conteo plaquetario y leucocitario seriado a 0, 60 y 120 minutos. Es un método que consiste en obtener una muestra de sangre venosa periférica en un tubo anticoagulado con EDTA para conocer la cantidad de plaquetas y leucocitos a temperatura ambiente, en el tiempo señalado y comparado con un control, generalmente con ACD. La pseudotrombocitopenia implica la caída de la cuenta leucocitaria conforme pasa el tiempo, en relación con el control.
- Histograma leucocitario. Su sensibilidad es de 90% y la especificidad de 100% para el diagnóstico de pseudotrombocitopenia. Se observa una curva diferente a la normal, que se inicia a la izquierda con ascenso rápido y pendiente pronunciada.
- Conteo plaquetario inmediato a 37°C. Consiste en realizar el conteo plaquetario inmediato, después de

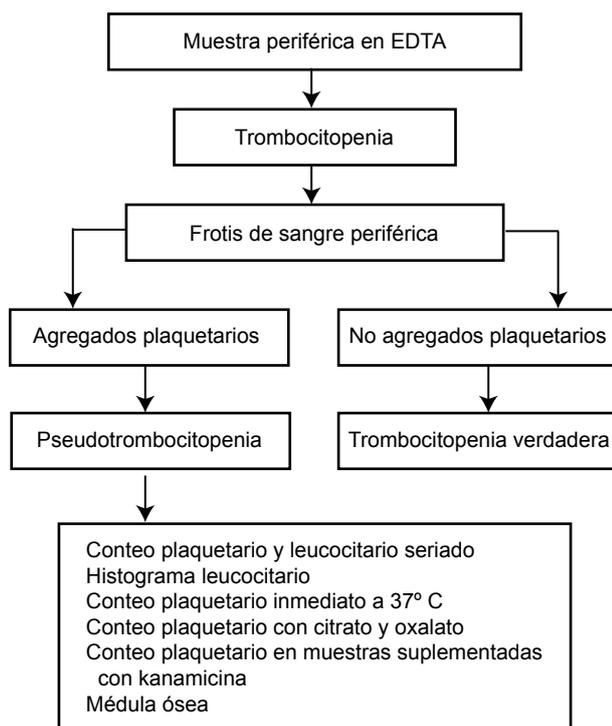


Figura 4. Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de pseudotrombocitopenia inducida por EDTA.¹

tomar la muestra de sangre venosa periférica, manteniéndola a 37°C con la finalidad de evitar el efecto del tiempo y de los anticuerpos fríos.^{14,16}

- Cuento plaquetario con citrato y oxalato. Se utiliza como prueba comparativa en la mayor parte de los laboratorios; sin embargo, existen múltiples reportes en la bibliografía de la pseudotrombocitopenia vinculada con estos anticoagulantes.¹¹⁻¹⁴
- Cuento plaquetario en tubos con EDTA y kanamicina: agregarle kanamicina a los tubos de EDTA es un método ideal para el conteo correcto automatizado de plaquetas porque evita la agregación plaquetaria sin afectar los demás parámetros hematológicos.^{13,23}
- Aspirado de médula ósea. Está indicado para descartar síndromes mieloproliferativos o linfoproliferativos.

CONCLUSIÓN

La pseudotrombocitopenia es un padecimiento que no suele considerarse al realizar el diagnóstico diferencial con trombocitopenia y confundir al clínico en su toma de

decisiones. Con base en lo aquí expuesto y lo revisado en la bibliografía se recomienda no pasar por alto esta posibilidad diagnóstica con el propósito de evitar errores de interpretación en la citometría hemática.

REFERENCIAS

1. Carrillo ER, Contreras VD. Pseudotrombocitopenia inducida por ácido etilendiaminotetracético en pacientes con quemaduras. *Cir Ciruj* 2004;72:335-38.
2. Handin RI, Lux SE, Stosel TP. *Blood: principles, practice of hematology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1995.
3. Rodak BF. *Hematology: clinical principles and applications*. Philadelphia: WB Saunders, 2002.
4. Bizarro N, Goldschmeding R, Von dem Borne AE. Platelet satellitism in Fc gamma RIII (CD 16) receptor-mediated. *Am J Clin Pathol* 1995;103:740-44.
5. Gowland E, Kay HE, Spillman JC, Williamson JR. Agglutination of platelet by a serum factor in the presence of EDTA. *J Clin Pathol* 1969;22:460-64.
6. Watkins SP, Shulman NR. Platelet cold agglutinins. *Blood* 1970;36:153-58.
7. Hoffman RM, Banz EJ, Shattil SJ, Silberstein LE (eds). *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000;pp:2138-41.
8. Holmes MB, Kabbani S, Watkins MW, Battle RW, Schneider DJ. Images in cardiovascular medicine. Abciximab-associated pseudothrombocytopenia. *Circulation* 2000;101:938-39.
9. Cohen AM, Cycowitz Z, Mittelman M, Lewinski UH, Gardyn J. The incidence of Pseudothrombocytopenia in automatic blood analyzers. *Hematologia (Budap)* 2000;30: 117-21.
10. Onder O, Weinstein A, Hoyer LW. Pseudothrombocytopenia caused by platelet agglutinins that are reactive in blood anticoagulated with chelating agents. *Blood* 1980; 56:177-82.
11. Bizarro N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *Am J Hematol* 1995; 50:103-9.
12. Casonato A, Bertomoro A, Pontara E, Dannhauser D, et al. EDTA dependent pseudothrombocytopenia caused by antibodies against the cytoadhesive receptor of platelet Gp IIb-IIIa. *J Clin Pathol* 1994;47:625-30.
13. Morales M, Moreno A, Mejia M, Bustamante Y. Pseudotrombocitopenia EDTA-dependiente: rol del laboratorio clínico en la detección y el correcto conteo plaquetario. *RFM* 2001;24:55-61.
14. Van der Meer W, Allebes W, Simon A, Van Berkel Y, Keijzer MH. Pseudothrombocytopenia: a report of a new method to count platelets in a patient with EDTA-and temperature-independent antibodies of the IgM type. *Eur J Haematol* 2002;69:243-47.
15. Bizarro N, Brandalise M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. Association with antiplatelet and antiphospholipid antibodies. *Am J Clin Pathol* 1995;103:103-7.
16. Dusse Sant Ana LM, Vieira ML, Gracias M. Pseudotrombocitopenia. *J Bras Patol Med Lab* 2004;40:321-24.
17. Kinoshita Y, Yamane T, Kaminoto A, Oku H, et al. A case of pseudothrombocytopenia during antibiotic administration. *Rinsho Byori* 2004;52:120-23.

18. TU CH, Yang S. Olanzapine-induced EDTA-Dependent Pseudothrombocytopenia. *Psychosomatics* 2002;43:421-23.
19. Dalamangas LC, Slaughter TF. Ethylenediaminetetracetic Acid-Dependent Pseudothrombocytopenia in a Cardiac Surgical Patient. *Anesth Analg* 1998;86:1210-11.
20. Wilkes NJ, Smith NA, Mallet SV. Anticoagulant-induced pseudothrombocytopenia in a patient presenting for coronary artery bypass grafting. *British Journal of Anesthesia* 2000;84:640-42.
21. Yoshikawa T, Nakanishi K, Maruta T, Takenaka D, et al. Anticoagulant-induced Pseudotrombocitopenia Occurring after Transcatheter Arterial Embolization for Hepatocellular Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:527-31.
22. Yoneyama A, Nakahara K. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia-differentiation from true thrombocytopenia. *Nippon Rinsho* 2003;61:569-74.
23. Ahn HL, Jo YI, Cho YS, Lee JY, et al. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia confirmed by supplementation of Kanamycin: a case report. *Korean J Inter Med* 2002;17:65-68.
24. Payne BA, Pierre RV. Pseudothrombocytopenia: a laboratory artifact with potentially serious consequences. *Mayo Clin Proc* 1984;59:123-25.
25. Savage RA. Pseudoleukocytosis due to EDTA-induced platelet clumping. *Am J Clin Pathol* 1984;81:317-22.
26. Vicari A, Banfi G, Bonini PA. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a 12 month epidemiological study. *Scand J Clin Lab Invest* 1988;48:537-42.
27. García SJ, Calero MA, Ricard MP, Krsnik I, et al. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in ambulatory patients: clinical characteristics and role of new automated cell-counting in its detection. *Am J Hematol* 1992;39:146-48.
28. Sweeney JD, Holme S, Heaton WA, Campbell D, Bowen ML. Pseudothrombocytopenia in platepheresis donors. *Transfusion* 1995;35:46-49.
29. Bartels PC, Schoorl M, Lombarts AJ. Screening for EDTA-dependent deviations in platelet counts and abnormalities in platelet distribution histograms in pseudothrombocytopenia. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:629-36.



Oclusión intestinal secundaria a tuberculosis. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía

César Raúl Aguilar García*

RESUMEN

La tuberculosis intestinal es una enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis* y, a veces, por *Mycobacterium bovis*. En los últimos años ha aumentado la incidencia no sólo en los países en vías de industrialización (debido a la marginación, pobreza extrema y desnutrición como principales factores de riesgo) sino también en los industrializados, donde la inmigración, el SIDA y el fenómeno de la resistencia a fármacos tuberculostáticos parecen ser los factores determinantes del importante resurgimiento de esta enfermedad. Se comunica el caso de una paciente con reporte histopatológico de tuberculosis intestinal.

Palabras clave: oclusión intestinal, tuberculosis intestinal.

ABSTRACT

Intestinal Tuberculosis it's a illness caused by *Mycobacterium Tuberculosis* and occasionally by *Mycobacterium bovis*. The last years it was recognized the growing up incidence of news cases not only on underdeveloped nations because of the margination. The extreme poverty and under nourishment as the principal factors of risk, also in developed countries where the immigration, AIDS and the phenomenon of resistance to tuberculostatics pharmacos could be determinant factors for the reappearing of this pathology. As follows we are going to present a case of a patient who were in the hospital in the emergency service with a clinic manifestations radiological compatible with intestinal occlusion, who were submitted to exploring laparotomy and intestinal resection with histopathologic report of intestinal tuberculosis.

Key words: occlusion intestinal, intestinal tuberculosis.

Paciente femenina de 59 años de edad, residente del medio rural, con antecedentes de inhalación de humo de leña durante más de 35 años. Padece epilepsia de inicio tardío; recibe tratamiento con fenitoína sódica a la dosis de 100 mg cada 8 horas y fenobarbital. Al momento de la consulta se supo que

era diabética desde hacía 11 años, pero nunca recibió tratamiento farmacológico. Recientemente se le diagnosticó hipertensión arterial, pero no recibe tratamiento médico.

La paciente refirió padecer dolor abdominal crónico de dos años de evolución, de tipo cólico, difuso, a veces más localizado en el hipocondrio derecho, que se desencadena y exacerba con la ingestión de alimentos, acompañado de evacuaciones líquidas, náuseas, vómito, meteorismo y que cede espontáneamente después de la toma de antiespasmódicos y analgésicos. El médico que consultó le diagnosticó colecistitis crónica litiásica vs colon irritable y recibió tratamiento con analgésicos y medidas dietéticas. Veinte días previos a su ingreso tuvo un cuadro de dolor agudo que no cedió a pesar de la toma de analgésicos. Previo a su ingreso al hospital (24 h) se intensificaron el dolor, las náuseas y el vómito; sin peristalsis y con deshidratación.

* Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna. Instituto de Salud del Estado de México.

Correspondencia: César Raúl Aguilar García. Cale 19, manzana 171, lote 22, colonia Valle de los Reyes, Los Reyes la Paz. CP 56430. Estado de México.

Recibido: marzo, 2008. Aceptado: octubre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Aguilar GCR. Oclusión intestinal secundaria a tuberculosis. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2009;25(2):169-72.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

En la exploración física se encontró: tensión arterial 110/70 mmHg, frecuencia respiratoria de 20 por minuto, frecuencia cardíaca de 86 latidos por minuto, temperatura de 36.6°C. La paciente ingresó consciente, pálida, muy deshidratada, con ruidos cardíacos rítmicos, con adecuada transmisión del murmullo vesicular, el abdomen globoso, distendido, con datos de irritación peritoneal, con timpanismo a la percusión y con peristalsis nula.

Estudios de laboratorio: glucosa 175, urea 40, BUN 18, creatinina 1.3, hemoglobina 13.6, hematócrito 40, leucocitos 14,000, plaquetas 299,000, bandas 18%, neutrófilos 18%. Las radiografías del abdomen mostraron dilatación de las asas y niveles hidroaéreos. Se le indicó reposición hídrica con cristaloides, sonda nasogástrica, que drenó material gástrico. Puesto que la distensión y el dolor abdominal no disminuyeron se decidió realizarle una laparotomía exploradora.

Hallazgos: oclusión intestinal por neoplasia intraluminal a la altura del ileón terminal, a 40 cm de la válvula ileocecal. Se le resecaron de 30-40 cm de ileon terminal, a 40 cm de la válvula ileocecal, con anastomosis término-terminal. Se le encontraron tres pequeños tumores de crecimiento intraluminal, concéntricos, que bloqueaban

la luz intestinal en 95%; también se le encontraron adenomegalias

El material retirado se envió para su estudio histopatológico, que reportó lo siguiente:

Descripción macroscópica: segmento de intestino delgado de 27 cm de longitud, con 3.4 cm de diámetro. La serosa es opaca, de color marrón grisáceo. Al corte se identificaron dos zonas de estenosis, con engrosamiento de la pared intestinal, con espesor de 0.9 cm.

Descripción microscópica: numerosos granulomas con necrosis caseosa e histiocitos epitelioides. Se observan células gigantes, multinucleadas, de tipo Langhans.

Diagnóstico: tuberculosis intestinal.

A partir del inicio del tratamiento antifímico la paciente evolucionó favorablemente y se le dio de alta del hospital luego de cinco días.

DISCUSIÓN

La tuberculosis intestinal es una enfermedad que los pacientes con dolor abdominal crónico no suelen tomar en cuenta, a pesar de que su frecuencia está aumentando. La tuberculosis intestinal se manifiesta con síntomas muy vagos, pero no



Figura 1. Radiografía de abdomen. Niveles hidroaéreos

por ello debe dejar de ser considerada entre los diagnósticos diferenciales del dolor abdominal crónico.¹

La frecuencia con que un paciente con tuberculosis pulmonar tiene afectación intestinal es variable: del 10 al 15% en los no infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y hasta en 70% en los que sí están infectados.²

La tuberculosis intestinal puede ser primaria o secundaria. En la variedad primaria no hay lesiones tuberculosas en otros órganos y la infección se adquiere mediante la ingestión de productos lácteos contaminados con bacilo tuberculoso bovino.³ La tuberculosis intestinal secundaria es la que aparece en enfermos de tuberculosis pulmonar en quienes el intestino se contamina por la deglución de esputo contaminado con el bacilo de Koch. Otras vías de infección en la patogenia de la enteritis tuberculosa son la diseminación hematógena y la extensión directa a órganos vecinos.⁴ Desde el punto de vista macrosocópico, las lesiones pueden aparecer como úlceras superficiales o lesiones pseudotumorales.

La deficiencia de las defensas del huésped, como la desnutrición, pérdida de peso, alcoholismo, diabetes, insuficiencia renal crónica, inmunosupresión, SIDA y otras, aumentan el riesgo de adquirir la enfermedad. Una vez que el microorganismo invade el intestino la inflamación más activa sucede en la submucosa y serosa, lo que origina el engrosamiento por edema, infiltración celular, hiperplasia linfática, formación de tubérculos y, finalmente, fibrosis.⁵

Micobacterium tuberculosis puede localizarse en cualquier órgano de la cavidad abdominal, sobre todo en el aparato gastrointestinal, el peritoneo y los ganglios linfáticos mesentéricos.⁶ Pueden afectarse múltiples zonas del intestino, aunque la región ileocecal es la que más se daña. La predilección del bacilo por esta área se debe a: *a*) el enlentecimiento fisiológico del contenido intestinal en esta zona; *b*) la mayor capacidad de absorción relacionada con la digestión; *c*) la gran cantidad de tejido linfoide.

Otras localizaciones con menor frecuencia son: yeyuno, colon, recto, y muy raramente el duodeno, aunque se han reportado casos de estenosis duodenal por tuberculosis intestinal.⁷

El cuadro clínico es inespecífico pues sólo consiste en un síndrome constitucional de evolución crónica o subaguda con pérdida de peso, astenia e hiporexia.

El síntoma más común en estos pacientes es el dolor abdominal crónico, referido por 80 a 90% de los pacientes,

cuya evolución va de dos a seis meses. Se relaciona, además, con febrícula de predominio vespertino, sudoración nocturna y malestar general. Sólo algunos pacientes revelan en la exploración física una masa abdominal localizada en el cuadrante inferior derecho.⁸

La anemia y el aumento en la velocidad de sedimentación globular son las alteraciones de laboratorio encontradas con más frecuencia, aunque también puede haber leucocitosis y elevación de ciertos marcadores tumorales (CA125 y CA19-9) que no son exclusivos de la afectación tumoral.²

Los pacientes con ascitis de color blanquecino tienen más de 1000 células en el examen citológico, de predominio linfocitario mayor de 3 g de proteínas, con glucosa menor a la sérica.³

El diagnóstico diferencial se debe hacer con enfermedad de Crohn y adenocarcinoma.

En situaciones complicadas, como perforación u obstrucción, la información que ofrece la radiografía simple de abdomen suele ser escasa y poco orientadora; pueden observarse niveles hidroaéreos que requieran cirugía de urgencia.⁹ Los estudios con medios de contraste demuestran ulceración, floculación del medio de contraste, engrosamiento de los pliegues de la pared intestinal, distensión de asas y estenosis. En el colon por enema hay alteraciones en la válvula ileocecal. Los hallazgos son positivos en 70% de los casos, aproximadamente.¹⁰

La colonoscopia quizá sea el mejor método diagnóstico que permite el acceso directo a la mucosa colónica e ileal, con lo que facilita el estudio microscópico, histológico y microbiológico. Por eso se considera el método diagnóstico de elección.

Desde una perspectiva macroscópica, la tuberculosis intestinal suele manifestarse con úlceras redondeadas u ovaladas de eje mayor perpendicular al eje longitudinal del colon, con bordes irregulares, nodulares y edematosos. Adyacente al borde ulceroso hay pólipos sésiles de 3-10 mm. Microscópicamente hay tres tipos de presentación de tuberculosis intestinal. La forma ulcerosa es más frecuente en el ileon y el yeyuno, que se manifiestan con adelgazamiento de la pared intestinal con tuberosidades en la serosa y linfadenomegalia regional.¹¹ En la forma hiperplásica hay una reacción fibroblástica de la submucosa y subserosa que adelgaza la pared, inflama el mesenterio adyacente y los ganglios linfáticos, que dan origen a una masa. El tipo esclerótico o úlcero-hipertrófico se manifiesta con fibrosis,

pequeñas estenosis simples o múltiples que pueden distribuirse a lo largo de todo el intestino. Ante una estenosis en el tubo digestivo en habitantes de un país o zona endémica, la causa por tuberculosis debe descartarse.¹²

La demostración de granulomas caseificantes y de *M. tuberculosis* se considera un dato diagnóstico, pero esto sólo sucede en unos cuantos enfermos. El punto de mira actual está en la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que de manera rápida permite identificar el ADN del bacilo en las biopsias.¹³

La oclusión intestinal es una de las complicaciones más frecuentes que ameritan cirugía de urgencia. Esta oclusión puede ser secundaria a estenosis inflamatorias o al crecimiento de pólipos hiperplásicos, se presenta en 20 a 60%, también puede ser causada por engrosamiento de la pared intestinal, fibrosis o por acodamiento secundario a adherencias.² Otras complicaciones menos frecuentes son la perforación o la hemorragia. Las perforaciones suelen ser ileales y se manifiestan en 5%, aproximadamente. La hemorragia sucede en 2% de los casos. La necesidad de resección es más frecuente en el intestino delgado, ciego, colon y estómago.¹

La mortalidad debida a perforación es del 30%. El 90% de los pacientes reacciona favorablemente al tratamiento médico, que debe iniciarse tan pronto se confirme el diagnóstico, con una combinación de antifímicos de primera línea (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol).¹⁴

La tuberculosis es una enfermedad que en los últimos años está resurgiendo muchas veces con manifestaciones atípicas. Su localización intestinal, aunque infrecuente, debe considerarse en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal crónico, sobre todo en población de riesgo.¹⁵

REFERENCIAS

1. Maroto M, Ponce M. Tuberculosis y aparato digestivo. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26(1): 34-41.
2. Martínez TP, López de Hierro RM, Martínez GR. Tuberculosis intestinal. Un reto diagnóstico. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26(6): 351-54.
3. Martínez OJ, Blanco BR. Tuberculosis gastrointestinal. *Rev Gastroenterol Mex* 2004; 69(3):162-65.
4. Zúñiga SH. Tuberculosis afectando la tercera porción del duodeno. *Rev Med Hond* 1999;34:189-91.
5. Robledo OF, Mier y Díaz J, Alvarado AA. Estenosis duodenal secundaria a tuberculosis. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Cir Ciruj* 2003;71:475-78.
6. Ruiz GJ, García DR, Rodríguez SJ. Tuberculosis intestinal perforada en paciente inmunocompetente. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98(10):789-98.
7. Garzona SR, Solano CHA. Úlceras colónicas por tuberculosis. *ACM* 2001;43(3):138-40.
8. De la Torre MG, Garza AR. Sangrado digestivo bajo masivo por tuberculosis en ileon. Presentación de un caso clínico. *Rev Sanid Milit Méx* 2006;60(2):116-18.
9. Mahesh KN, Jagan MJ. Tuberculosis gastrointestinal. *Med Specialities* 2007;19:21-29.
10. Ruiz DC, Valentí PC. Tuberculosis intestinal y tuberculosis pulmonar. Resección ileal y PCR para su diagnóstico. *Ann Med Int* 2004;21(7):362-63.
11. Rubio T, Gaztelu MT, Calvo A. Tuberculosis abdominal. *Anales Med* 2005;28(1):89-92.
12. Smecoul E, Bai JC. Infecciones intestinales crónicas. Tuberculosis intestinal. En: http://www.manualgastro.es/librogastro/ctl_servlet.
13. Huaman LN. Tuberculosis intestinal y peritoneal. En: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/spmi/V1n1/tuber_intest_perito.html
14. García MS, Borrego FJ, Martínez de la Victoria JM. Tuberculosis ileocecal en hemodiálisis simulando un carcinoma de colon. *Nefrología* 2001;21(3):314-18.
15. Benítez CE, Portilla FV, Salinas GM. Perforación intestinal múltiple y sepsis abdominal secundaria a tuberculosis intestinal en paciente postoperado de trasplante renal. *Rev Hosp Jua Méx* 2006;73(2):56-59.
16. Piechaud F, Freour P, Roux M. The treatment of intestinal tuberculosis. *Chest* 1952; 22:101-6.



Dr. House. Serie de televisión

La imagen del médico se ha estereotipado mediante modelos que representan ciertos valores tradicionales como la cortesía, la empatía, la compasión, la solidaridad y otros. La imagen del médico suele ser la de un individuo pulcro, atento, preocupado por sus pacientes, ciertamente con frecuencia autoritario y seguro de sí mismo. Toda esta tradición parece contradecirse en la imagen del ahora famoso Dr. Gregory House, un antihéroe de la televisión que ha conquistado a muchos espectadores. Dr. House (*House M.D.*) es una serie de televisión estadounidense, estrenada en 2004, en la que se describen las hazañas de un prodigioso diagnosticador, que resuelve los más complejos e intrincados casos, prácticamente sólo mediante el método deductivo y con apoyo casi exclusivamente en indicios derivados de la tecnología diagnóstica.

El personaje es interpretado por el actor británico Hugh Laurie, y la acción ocurre en un hospital ficticio, "Hospital Universitario Princeton-Plainsboro de New Jersey". Se dice que el Dr. House está inspirado en Sherlock Holmes, no sólo por el empleo del método deductivo para resolver misterios casi insolubles, sino por las características personales de ambos personajes: ególatras, despreciativos, groseros, sarcásticos, misántropos, ejecutantes musicales y adictos a drogas. En efecto, Holmes tocaba el violín y House el piano y la guitarra; Holmes era adicto a la cocaína y House a la vicodina, un analgésico narcótico a base de hidrocodona por un dolor crónico en uno de los miembros pélvicos.

Las analogías del proceso diagnóstico con el de la investigación criminal se han hecho muchas veces, de modo que los clínicos se suelen inspirar en el razonamiento de los detectives clásicos. House es infectólogo y nefrólogo, pero sobre todo dedicado a la medicina diagnóstica. La fascinación que ejerce sobre muchos televidentes se refiere a su capacidad para encontrar la solución de los casos difíciles. Sin embargo, esto lo logra sin interrogar a los pacientes ("todos mienten" dice él), ni explorarlos; acaso

consigue alguna información clínica a través de su grupo de ayudantes, todos ellos médicos formados en diferentes especialidades. Se niega a atender a los pacientes que le han sido asignados por la autoridad del hospital y, a veces, cuando acepta atenderlos no hace más que burlarse de ellos. Manda emisarios a sus casas para buscar indicios en una franca violación de la intimidad de los enfermos.

Sus casos no suelen ser los de todos los días. Más aún, muchos son verdaderamente inverosímiles –como lo eran también muchos de los de Sherlock Holmes–, y su razonamiento no me parece muy bien fundamentado; toma decisiones precipitadas, y acude con demasiada frecuencia a las pruebas terapéuticas. La causa misma de su discapacidad, una claudicación que le obliga a usar bastón y a tomar analgésicos narcóticos, resulta bastante poco creíble, pues se habla de un infarto muscular producido por un aneurisma que obligó a retirar masa muscular; me permito dudar que una secuela así provoque tal dolor (¿será que él también miente?). El camino por el que llega al diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en un individuo joven que sólo tiene dolor abdominal inespecífico es para deslumbrar ingenuos, al igual que indicar una laparotomía en un dolor abdominal como el que vemos todos los días en pacientes con intestino irritable.

Pero lo más importante, a mi juicio, es que puede convertirse en un ejemplo. Al igual que hoy los niños quieren ser narcotraficantes cuando sean grandes, los médicos jóvenes pueden querer comportarse como House: no atender los casos que no les gusten, limitarse al trabajo intelectual, omitir la exploración y el interrogatorio, menospreciar la relación médico-paciente, faltar al respeto a los enfermos, descuidar su presentación personal, etc. Por supuesto que no propongo censurarlo, pero sí advertir que no es el modelo a seguir, contrarrestar esta tendencia con las que pretenden preservar los valores y principios de la profesión y considerarlo un personaje literario más no un ejemplo real. No cabe duda que ha logrado su propósito de impactar en la visión sobre la medicina práctica contemporánea, y el hecho mismo de que provoque malestar entre quienes nos formamos en la tradición propicia las reflexiones que revalorizan nuestra profesión.

La versión completa de este artículo también está disponible en:
www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Alberto Lifshitz

Aureliano Urrutia; Del crimen político al exilio

Autor: Cristina Urrutia Martínez.

País de la Editorial: México.

Editorial: Tusquets Editores

Año de edición: 2008

Este libro es un hallazgo, afortunado, al estar curioseando en las librerías, no había yo escuchado nada sobre él, nadie me lo había recomendado. Tampoco, confieso mi ignorancia, sabía yo nada sobre el biografiado; Aureliano Urrutia. La autora confiesa desde el prólogo que es su nieta, aunque lo vio en muy escasas ocasiones y cuando el Dr. Urrutia tenía una edad muy avanzada.

Cristina Urrutia es una distinguida historiadora, afincada en Guadalajara, que intenta, lo hace saber también, escribir sobre un periodo de la historia, desde la visión de los vencidos. Aureliano Urrutia es desde luego un personaje sumamente interesante. Nacido en 1872 en Xochimilco, de orígenes puramente indígenas, consiguió estudiar medicina en un medio adverso, y logra hacerse un médico famoso con un gran prestigio como cirujano, fue médico militar. Llegó a ser dos veces Director de la Escuela de Medicina de la Universidad Nacional, tuvo un ejercicio exitoso y fue respetado por alumnos, colegas y pacientes, miembro de la Academia Nacional de Medicina.

Durante su trabajo conoce a Victoriano Huerta, lo opera de cataratas, y se hace su amigo e incluso su compadre. En algunos de los pocos testimonios escritos de Urrutia confiesa que no se explicó nunca por qué Madero confió en Huerta por encima de las autoridades militares. Pero igual que Urrutia muchos otros vieron en Huerta la posibilidad de recuperar el orden gubernamental, político y administrativo; después de un largo periodo bélico y lo que ellos percibieron como una falta de capacidad del primer gobierno democrático. Huerta nombra a Aureliano Urrutia Ministro de ¡¡Gobernación!!, no el primero ni el último de su corto periodo en el poder. Es muy curioso saber que en esa época tenía muchas y diversas competencias, entre ellas algunas ligadas a la salud, no había un ministerio de salud o salubridad. Urrutia durante su desempeño consigue un mejor desempeño del Hospital general, recientemente inaugurado, y del Hospital Juárez, toma medidas sanitarias

sobre el pulque, aunque creía que lo que se podía transmitir con su ingestión era la tuberculosis; aplica algunas medidas sanitarias sobre el ejercicio de la prostitución, etc.

Lo grave sucede que siendo su ministro de gobernación, lo sigue en otras aventuras, pareciera que tiene que ver con la muerte de Serapio Rendón, en una época que la represión era muy intensa y las muertes que ocasionó fueron muchas. En el momento que Belisario Domínguez (por cierto también médico y cuya esposa había sido paciente de Urrutia) fue asesinado Urrutia ya había renunciado, en malos términos con Huerta, y regresado como Director de la Escuela de medicina y a su ejercicio privado, recientemente había inaugurado un hospital de su propiedad en Coyoacán. Sin embargo el asesinato de don Belisario y especialmente la mutilación de la lengua una vez muerto siempre se le atribuyeron, a pesar de que siempre lo negó. En el libro se dan algunas explicaciones o teorías acerca de los hechos.

Cerca del final del periodo de Huerta, Urrutia trata de irse a ejercer a Europa, pero la invasión norteamericana se lo impide, finalmente es aceptado como asilado político en San Antonio Texas. Donde tuvo una vida profesional muy exitosa durante muchos años, consigue hacerse de prestigio, se dice que es uno de los primeros cirujanos en intervenir siameses con éxito, realiza varias publicaciones.

En más de una ocasión intenta volver a México, es indultado de varias de las causas que se le atribuyeron, pero los juicios que le siguieron los familiares de Serapio Rendón se lo impidieron.

Aureliano Urrutia es un personaje de su época, que concientemente colaboró con Huerta, lo mismo que otros intelectuales como Nemesio García Naranjo o Vera Estañol, que por cierto después fueron exonerados; que evidentemente se equivocó. Siempre fue capaz de destacar en su profesión; vivió 103 años, se casó cuando menos cuatro veces, probablemente cinco, tuvo 18 hijos, causó escándalo, desprecio y admiración, como médico, como cirujano, como político, como padre y como esposo.

Para los que no sabíamos que un médico había ocupado el lugar de Secretario de Gobernación resulta un libro sumamente interesante.

Fernando Savater
La hermandad de la buena suerte
Barcelona
Planeta
2008

El Premio Planeta es sin duda el premio mejor dotado de todos los que existen actualmente en la literatura en español. Al cambio de moneda actual probablemente mejor dotado que el mismo Premio Nobel, asciende a 600 mil euros. Un jurado selectamente escogido, alguno de sus miembros ha ganado el mismo premio y otros no, revisa y analiza una gran cantidad de obras que son presentadas anónimamente. El premio rara vez ha sido cuestionado, Jean Marsé, muchos años miembro del jurado y el mismo ganador del premio en 1978, renunció hace unos años aduciendo falta de calidad en las obras, pero Marsé siempre ha sido polémico y su renuncia no le trajo al premio mayores consecuencias.

Se selecciona un ganador y un segundo lugar que le llaman finalista, Savater ya había sido finalista en 1993 con *El jardín de las dudas*; ahora gana el Premio Planeta 2008 con *La hermandad de la buena suerte*.

No es una obra clásica de él, no se trata de un tratado filosófico genial como muchos que ha publicado; se trata de una novela de aventuras, de aventuras en el turf, de las carreras de caballos. Sus protagonistas mafiosos casi todos, buscan unos que un caballo pierda y otros que el mismo caballo gane. El entramado es extraordinariamente interesante.

El jinete que puede hacer que uno de los caballos gane, pertenece a un grupo que busca el origen de la buena

suerte, al parecer sin conseguirlo, éste es secuestrado por otro grupo mafioso para que no monte al caballo en una carrera definitiva, no tanto por el dinero en juego, sino por el prestigio que acarrea este tipo de competencias.

Los protagonistas durante sus pláticas sueltan algunas reflexiones: *...la juventud es época de ilusiones no de pasiones, la pasión es el castigo y la ardiente conquista de la madurez, incluso de la senilidad, o ... no nos engañemos la profesión más antigua del mundo es la de ladrón*, otra muy interesante la hace un miembro de la hermandad de la buena suerte, *... la suerte es insobornable y automática, precisamente consiste en el automatismo de un mundo sin porqué. Pero de vez en cuando, todos los días, a cada momento, la buena suerte ocurre, llega sin mirar a quién le toca, de modo perfecta y gloriosamente anormal*. No por nada el autor de la novela es un profundo filósofo que ha logrado que esta disciplina llegue a través de sus obras a grupos sin contacto previo con ella.

El ritmo de la novela es perfecto, logra interesar en la intriga al lector. El tema como decía es la buena suerte y una carrera de caballos, es tan perfecta la trama que la novela termina durante el desarrollo de la carrera y no nos dice cuál de los caballos es el ganador.

Es público que la pasión paralela de Savater son las carreras de caballos, me parece muy difícil que los miembros del jurado no se hubieran percatado que el autor de *La hermandad de la buena suerte* era él. Lo mismo puede decirse del premio de 1977, *La autobiografía de Federico Sánchez*, que sólo podía estar escrita por *Jorge Semprún*, que en esa época tenía en España gran relevancia política.

Manuel Ramiro H.

HEMOS INICIADO, EN TODO EL PAÍS, LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN PARA CREAR UN DIRECTORIO ACTUALIZADO. LES SOLICITAMOS A TODOS LOS SOCIOS NOS ENVÍEN ESTE FORMATO CON LA ACTUALIZACIÓN DE SUS DATOS AL FAX: 5543-1265

COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, A.C.
FORMATO DE ACTUALIZACIÓN DE DATOS DE SOCIOS

APELLIDO PATERNO: _____ APELLIDO MATERNO: _____

NOMBRE(S): _____ CURP: _____

DOMICILIO PARTICULAR

CALLE Y NÚM.: _____

COLONIA: _____

CIUDAD O MUNICIPIO: _____

ESTADO: _____ CP: _____

TELÉFONO: _____

DIRECCIÓN DEL CONSULTORIO

CALLE Y NÚM.: _____

COLONIA: _____

CIUDAD O MUNICIPIO: _____

ESTADO: _____ CP: _____

TELÉFONO: _____ EXTENSIÓN: _____

DATOS COMPLEMENTARIOS

E-MAIL: _____

FAX: _____

INSTITUCIÓN U HOSPITAL DONDE REALIZÓ LA RESIDENCIA:

INSTITUCIÓN Y HOSPITAL DONDE TRABAJA:

CÉDULA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA:

GÉNERO: HOMBRE

MUJER

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. El texto deberá entregarse impreso, por cuadruplicado, en hojas tamaño carta (21 × 27 cm), a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, abstract, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán de 15 hojas.
En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a que pertenece (n) y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con uno hasta cuatro asteriscos (*, **, ***, ****); si son más autores utilice números en superíndice.
4. Para fines de identificación cada hoja del manuscrito deberá llevar, en el ángulo superior izquierdo, la inicial del nombre y el apellido paterno del primer autor y en el ángulo derecho el número progresivo de hojas.
5. Todo material gráfico deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor.
6. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo disquete del texto señalando en la etiqueta el programa utilizado.
7. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
8. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
9. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
10. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
11. **Texto.** Deberá contener introducción, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) **Introducción.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.

- b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
 - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resume las observaciones importantes.
 - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras *y col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *Suppl X* entre el volumen y la página inicial. La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:
Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-9.
Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:
Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;pp:120-9.
Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.
12. **Trasmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Medicina Interna de México se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: articulos@nietoeditores.com.mx