

Tratamiento actualizado de la diabetes tipo 2

State of the art of the treatment of Diabetes Mellitus type 2

PABLO ASCHNER • BOGOTÁ, COLOMBIA

Son pocos los estudios de nivel 1 que demuestren la efectividad del tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2) para reducir la incidencia de complicaciones crónicas ocasionadas por la microangiopatía o las de tipo cardiovascular. Hasta el año 2000, cuando se publicaron las guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) para el manejo de la diabetes tipo 2 (DM2) elaboradas con la metodología de Medicina Basada en Evidencia (MBE), se tenía la evidencia derivada fundamentalmente del estudio de Kumamoto y del estudio del Reino Unido (UKPDS).

El primero demostró que el tratamiento intensivo con insulina en dosis múltiples para mantener la hemoglobina glucosilada (HbA1c) alrededor de 7%, reduce la incidencia y la progresión de las complicaciones microangiopáticas en personas con DM2 y peso casi normal. El resultado fue casi idéntico al del estudio DCCT que había sido realizado en personas con diabetes tipo 1 unos años atrás.

El UKPDS demostró algo similar en personas con DM2 recién diagnosticadas, pero en este caso utilizando monoterapia con sulfonilurea, insulina ultralenta o metformina y comparándola con el uso de dieta solamente. La metformina fue empleada en un grupo de pacientes con sobrepeso clínicamente significativo ($IMC > 27 \text{ kg/m}^2$) y pudo demostrar un beneficio adicional sobre complicaciones cardiovasculares. Tanto el grupo intensivo como el grupo control alcanzaron inicialmente un promedio de HbA1c inferior a 7%, pero a lo largo de los 10 años del estudio, este control se fue perdiendo hasta el punto de que al final la HbA1c del grupo intensivo ya estaba por encima de 8%, aunque el promedio a lo largo del estudio fue de 7%, y se mantuvo una diferencia de 0.9% con el grupo control. Esto ocurrió a pesar de un tratamiento escalonado que consistía en combinar dos fármacos orales si no se lograba mantener la glucemia de ayuno en la meta propuesta con monoterapia, luego agregar insulina nocturna y finalmente pasar a insulino terapia intensiva con múltiples dosis. A los 6 años de seguimiento, las dos terceras partes del grupo intensivo estaban empleando combinaciones y al final casi un 60% de los pacientes requerían insulina. El grupo control fue sometido a un proceso igual, pero con metas de glucemia más altas. El deterioro progresivo del

control fue atribuido a la pérdida progresiva de la función de las células beta que se calculó en un 4% por año y que al comienzo era de casi un 50%. Este fenómeno ya había sido descrito antes e inclusive se consideraba como la principal causa de la DM2 hasta que fue desplazado por el concepto de la resistencia a la insulina que predominó a partir de la década del ochenta en el siglo pasado. Ahora reconocemos que ambos problemas son probablemente de similar importancia en la historia natural de la DM2.

Posteriormente se publicó el estudio del Steno en un grupo pequeño de pacientes que también fueron tratados en forma escalonada pero siguiendo un curso más rápido para alcanzar una meta de HbA1c de 6.5%. Al cabo de casi 8 años sólo 15% de los pacientes alcanzó esa meta, pero el promedio de HbA1c fue de 7.7%. Nuevamente, para ese momento 55% estaba requiriendo insulina sola o en combinación con antidiabéticos orales. Este estudio es el que ha logrado la mayor reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares, gracias a que el tratamiento intensivo se extendió también a lípidos y a tensión arterial, comparándolo con un tratamiento convencional recomendado por la Asociación Médica Danesa.

Con base en los resultados descritos, podemos concluir lo siguiente:

1. La evidencia del UKPDS y del Steno 2 sugiere que es necesario acortar los tiempos requeridos para modificar el tratamiento farmacológico cuando no se logra la meta deseada.
2. La evidencia del UKPDS también muestra que iniciar con tratamiento farmacológico (monoterapia) en personas con diabetes clínicamente evidente produce un mejor control glucémico inicial cuando se compara con dieta solamente.
3. La monoterapia con metformina sigue siendo la mejor recomendación para iniciar el tratamiento de pacientes con DM2 y sobrepeso clínicamente significativo ($IMC > 27$)
4. La monoterapia con sulfonilureas también sigue siendo recomendable para iniciar el tratamiento de pacientes

Dr. Pablo Aschner: Subdirector Científico de la Asociación Colombiana de Diabetes. Médico Internista Endocrinólogo. Bogotá, Colombia.

con DM2, probablemente en aquellas personas que no son candidatas a metformina

Ya existe un número suficiente de estudios de nivel I dirigidos a evaluar la eficacia de nuevos medicamentos como la acarbose y las tiazolidinedionas, aunque todos han empleado sucedáneos de los desenlaces clínicamente significativos, tales como el logro de una HbA1c menor o igual a 7% o la mejoría de marcadores de enfermedad cardiovascular como la disfunción endotelial.

De estos estudios podemos concluir lo siguiente:

5. Las tiazolidinedionas todavía no han demostrado superioridad a la metformina o a las sulfonilureas en monoterapia
6. La combinación de sulfonilurea en dosis submáxima con metformina en dosis submáxima, sulfonilurea en dosis submáxima con tiazolidinediona o metformina en dosis submáxima con tiazolidinediona es más efectiva que incrementar al máximo la dosis de sulfonilurea o metformina solas.
7. La combinación de dos fármacos orales con insulina basal (NPH nocturna o glargina) es más efectiva que la combinación de tres fármacos orales

Con base en la evidencia disponible, podemos hacer las siguientes recomendaciones:

1. Todos los pacientes con DM2 deben iniciar un proceso de cambio terapéutico en el estilo de vida (CTEV), consistente fundamentalmente en dieta y ejercicio, que debe mantenerse a lo largo del tratamiento (Recomendación D).
2. La mayoría de los pacientes con DM2 clínicamente evidente deben iniciar monoterapia con un antidiabético oral (ADO) al tiempo con el proceso de CTEV. La metformina es la mejor opción para los que tienen un sobrepeso significativo ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) (Recomendación A)

3. Cuando las metas no se han alcanzado con el 50% de la dosis máxima del ADO, es preferible combinar dos ADOs (Recomendación B).
4. Cuando las metas no se han alcanzado con la combinación de dos ADOs, se recomienda agregar insulino terapia basal (NPH nocturna o glargina) (Recomendación B).
5. Cuando las metas no se han alcanzado con insulino terapia basal se debe proceder a insulino terapia intensiva con múltiples dosis (Recomendación A).

Con relación a las metas, por el momento la de alcanzar una HbA1c de 7% sigue siendo la única basada en evidencia. No hay estudios que permitan establecer un nivel de glucemia o de otras variables metabólicas del individuo que obliguen a acelerar el proceso (inclusive saltando un paso). Sin embargo, glucemias superiores a 180 producen glucotoxicidad clínicamente significativa y por lo tanto pueden ser una indicación para intensificar el manejo. Así mismo, glucemias superiores a 250 o 280 pueden indicar la necesidad de agregar insulina, así sea en forma transitoria.

En términos generales, podemos guiarnos por lo siguiente:

1. Tratar de alcanzar metas lo más pronto posible (glucemia de ayuno cercana a 100 mg/dL y HbA1c menor de 7%)
2. Modificar el tratamiento farmacológico oportunamente (máximo cada 1-3 meses)
3. Avanzar más rápido si la glucemia está muy elevada (mayor de 160-180 mg/dL) para evitar glucotoxicidad
4. Si para alcanzar la meta hay que reducir la glucemia de ayuno en más de 100mg/dL puede ser preferible iniciar el tratamiento farmacológico con una combinación de ADOs
5. Se debe superar el temor a insulinización temprana, principalmente por parte de los médicos.

Síndrome metabólico: diagnóstico y prevención

Metabolic syndrome: diagnosis and prevention

PATRICIO LÓPEZ-JARAMILLO, SANDRA SILVA,
FABIÁN RAMÍREZ, RONALD GARCÍA • BUCARAMANGA, COLOMBIA

Introducción

El síndrome metabólico (SM), inicialmente conocido como síndrome X metabólico o síndrome de resistencia a la insulina, fue descrito por Reaven (1) en 1998 y se refiere a la presencia en un mismo sujeto en el mismo momento de varios conocidos factores de riesgo cardiovascular tales como alteraciones de los lípidos (triglicéridos elevados y HDL-colesterol disminuida), obesidad abdominal (OA), hipertensión arterial y disglucemia. Al momento existen

dos definiciones para establecer el diagnóstico de SM, una elaborada por la Organización Mundial de la Salud (2) en 1998 y que requiere la presencia de intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus o resistencia a la insulina junto con al menos 2 de los otros factores considerados: hipertensión,

Drs. Patricio López-Jaramillo, Sandra Silva, Fabián Ramírez y Ronald García:
Instituto de Investigaciones. Fundación Cardiovascular de Colombia. Bucaramanga, Colombia

obesidad, dislipidemia característica (triglicéridos altos HDL baja) y microalbuminuria (Tabla 1). La otra definición para el diagnóstico de SM fue propuesta el año 2001 (3) por el Panel de Tratamiento del Adulto (ATP III) del Programa Nacional de Educación en Colesterol de los Estados Unidos, la cual demanda la presencia de 3 de 5 de los siguientes factores (Tabla 2): circunferencia abdominal mayor de 102 cm en hombres y de 88 cm en mujeres, hipertrigliceridemia (>150mg/dL), HDL disminuida (<40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres), hipertensión arterial (>130/80 mmHg) y glicemia en ayunas mayor que 110 mg/dL. En la práctica clínica la definición del ATP III es la más útil pues a diferencia de la propuesta por la OMS, no demanda mediciones no rutinarias como insulina plasmática, prueba de tolerancia a la glucosa o microalbuminuria.

Epidemiología del síndrome metabólico

La tercera encuesta nacional de nutrición y salud de los Estados Unidos (NHANES III), utilizando los criterios diagnósticos propuestos en el ATP III, encontró una prevalencia general para SM de 24% en adultos mayores de 20 años, de 30% en mayores de 50 años y de 40% en mayores de 60 años. Esta prevalencia fue más alta en la población hispana que en sujetos de origen caucásico y afro-americano (4).

En Colombia, el segundo estudio de factores de riesgo para enfermedades crónicas (ENFRECH) reveló una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (24.7%), hipertrigliceridemia (28%), HDL disminuida (40%) y sobrepeso (IMC≥25) (37%) (5).

En la Tabla 3 se detallan las prevalencias de los factores de riesgo que hacen parte del SM o que se asocian al mismo, datos que fueron recientemente analizados por nosotros (6) para determinar el impacto que tienen en la salud pública de Colombia, y que demuestran que el denominado proceso de transición epidemiológica ha llevado a que nuestras cifras sean comparables e inclusive superiores a las observadas en los Estados Unidos (7, 8).

Tabla 1. Definición del Síndrome Metabólico según la Organización Mundial de la Salud (OMS) 1999: Intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus o resistencia a la insulina junto con 2 o más de los siguientes criterios:

Factor de Riesgo	Criterios
Hipertensión	Presión arterial >140/90 o en tratamiento con antihipertensivos
Dislipidemia	Triglicéridos elevados (>150 mg/dL) o HDL disminuidos (<40 mg/dL en hombres, <50 mg/dL en mujeres)
Obesidad central o general	Relación cintura /cadera >0.90 en hombres y < 0.85 en mujeres o índice de masa corporal >30 kg/m ²
Microalbuminuria	Tasa de excreción de albúmina urinaria >20 μ g/min o relación albúmina/creatinina >30 mg/g

Tabla 2. Definición del síndrome metabólico según el "National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III)".

Factor de riesgo	Criterio
Obesidad abdominal (Circunferencia abdominal) Hombre Mujer	> 102 cm > 88 cm
Triglicéridos	> 150 mg/dL
HDL Hombre Mujer	< 40 mg/dL < 50 mg/dL
Presión arterial	>130/80 mm Hg
Glicemia en ayunas	>110 mg/dL

De los problemas sociales a los mecanismos moleculares

En la Figura 1 se propone un modelo que engloba los factores que probablemente están determinando en su conjunto la alta prevalencia de SM en la Colombia del 2004 (6). Nosotros creemos que a inicios del siglo 21 nuestro país esta experimentando lo que los países desarrollados

Tabla 3. Prevalencia de factores de riesgos cardiovasculares por sexo y residencia en Colombia, 1999.

Factor de riesgo	Hombre % (95% CI)	Mujer % (95% CI)	Rural % (95% CI)	Urbano % (95% CI)	Global % (95% CI)	Estados Unidos %
Tabaquismo	27.6 (25.5,29.8)	11.5 (10.2,12.9)	19.3 (17.1,21.6)	17.9 (16.5,19.4)	18.3 (17.1,19.6)	25.5
HTA	26.2 (5.8,46.5)	23.5 (7.9,39.0)	- (-)	- (-)	24.7 (13.1,36.3)	23.1
Alto CT	23.6 (20.0,27.4)	31.5 (28.2,34.9)	24.2 (19.8,29.0)	29.7 (26.9,32.7)	28.2 (25.8,30.7)	19.5**
Alto LDL-C	29.6 (24.9,34.8)	36.2 (31.8,40.8)	30.8 (24.5,37.7)	34.3 (30.5,38.2)	33.4 (30.2,36.8)	19.4**
Bajo HDL-C	55.2 (50.8,59.5)	29.6 (26.4,33.0)	38.6 (33.4,43.9)	40.6 (37.5,43.8)	40.0 (37.4,42.8)	11**
Diabetes	2.2 (1.0,3.4)	4.1 (2.7,5.5)	3.1 (1.3,4.8)	3.4 (2.2,4.5)	3.3 (2.3,4.2)	8
Sedentarismo	51.8 (49.4,54.2)	75.4 (73.6,77.1)	30.2 (27.1,32.3)	36.5 (34.7,38.3)	65.4 (63.9,66.8)	60
Sobrepeso > 25 IMC	36.1 (33.7,38.6)	39.4 (37.2,41.6)	33.7 (30.8,36.8)	38.7 (36.8,40.6)	37.9 (36.3,39.6)	30.5

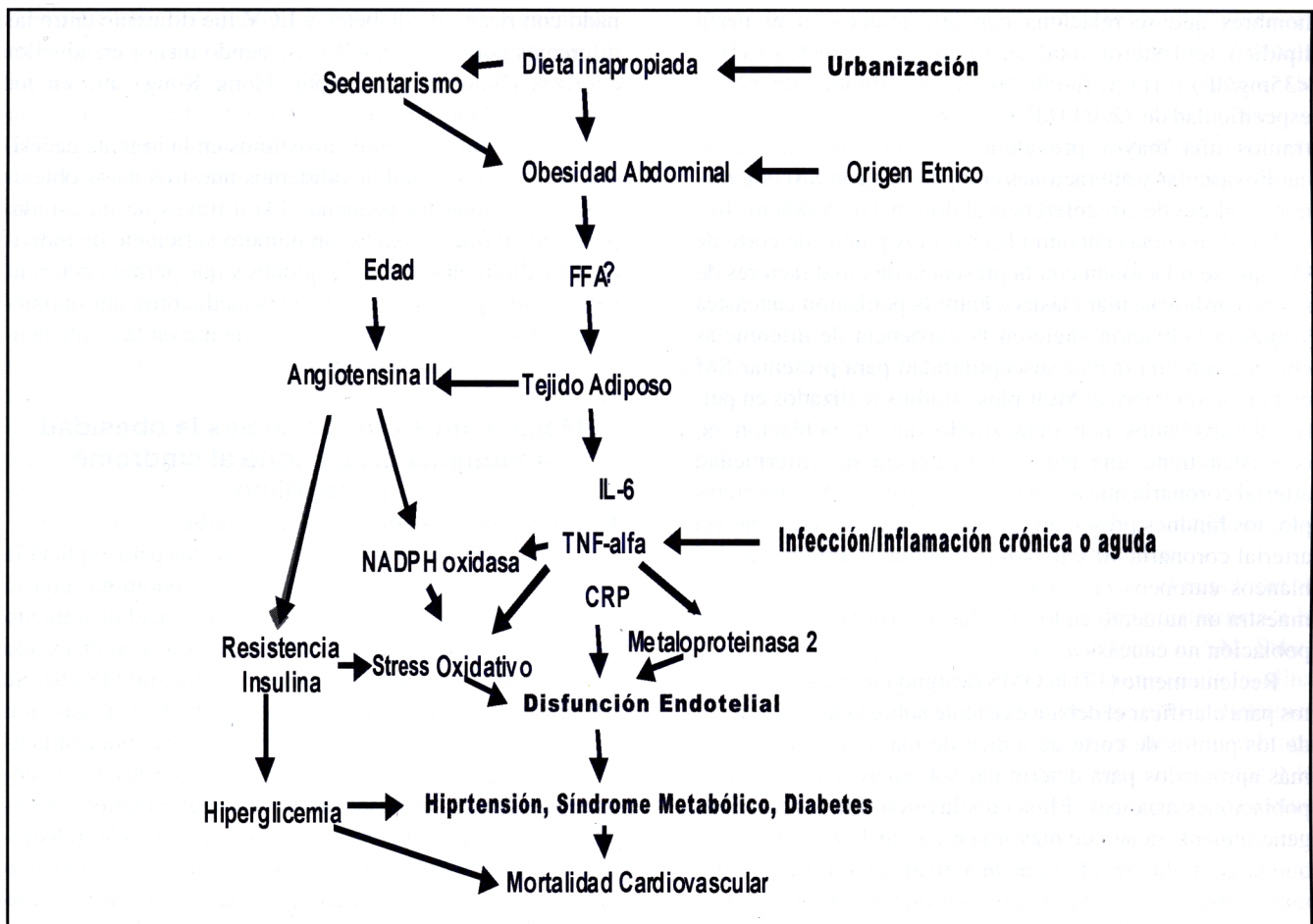


Figura 1. Una propuesta integral para explicar la epidemia del síndrome metabólico y de la enfermedad cardiovascular en un país en vías de desarrollo: Desde los factores socioeconómicos a los radicales libres (Modificado de López-Jaramillo et al. *Cardiology* 2001; 96:1-6).

vivieron a mediados del siglo 20: una mala adaptación a los cambios nutricionales y de hábitos de vida determinados por el rápido proceso de urbanización. En verdad la tasa de urbanización se ha incrementado globalmente, así, en 1970 36.6% de la población mundial vivía en áreas urbanas, porcentaje que aumenta 44.8% en 1994 y que se espera se eleve 61.1% en 2025 (8). En Colombia un elemento adicional a la tendencia global es el desplazamiento forzado de la población por el conflicto armado. Desde 1985 se ha presentado un éxodo de 2'900.000 colombianos desde zonas rurales al área urbana, agravando la ya existente inequidad social y las pobres condiciones sanitarias de esta población (9). Al igual que en el resto de la población latinoamericana, la adaptación a la urbanización en Colombia ha llevado a cambios en el estilo de vida, modificaciones en la dieta que se traducen en aumento en el consumo de alimentos de alto contenido energético, disminución del gasto de energía y de la actividad física secundaria a los cambios en la estructura ocupacional, en los sistemas de transporte y en la disponibilidad de dispositivos electrodomésticos que ahorran labores. La dieta inapropiada y la disminuida actividad física contribuyen al aumento inicialmente en la prevalen-

cia de obesidad abdominal, y luego de los otros componentes del SM y en última instancia a la alta tasa de morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECV; 6).

Pero además, la rica mezcla étnica que se observa en la población colombiana parece ser que determina una especial susceptibilidad para presentar SM a menores niveles de obesidad abdominal. Así, mientras Rimm y cols (10) en una cohorte de más de 29 mil hombres sanos encontraron que los sujetos en el quintil superior de circunferencia abdominal (CA;>102 cm) presentaban un mayor riesgo relativo de desarrollar un evento coronario (1.44 IC 95%:0.95-2.17) comparado con los sujetos del quintil inferior (<89 cm), y Rexrode y cols demostraron que hombres de origen caucásico con una CA>103.6 cm tuvieron un 60% de incremento en el riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria (11), nosotros encontramos que al comparar dos grupos de pacientes con arteriografía coronaria positiva o negativa para enfermedad coronaria, una circunferencia abdominal > de 88 cm se relacionó directamente con la presencia de coronariopatía (12). Además, Han y cols en un estudio poblacional realizado en caucásicos europeos determinaron que el punto de corte de la CA en

hombres que se relaciona con alteraciones en el perfil lipídico (colesterol total >250 mg/dL, colesterol-HDL <35mg/dL) o HTA, fue de 94 cm (sensibilidad de 57% y especificidad de 72.1%) (13), en tanto que nosotros demostramos una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y alteraciones compatibles con SM con menores valores de circunferencia abdominal (CA>88cm; 14).

Las diferencias encontradas para los puntos de corte de OA que se relacionan con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular clásicos entre la población caucásica y nuestra población sugieren la existencia de diferencias étnicas, con una mayor susceptibilidad para presentar SM en población obrera. Múltiples estudios realizados en países desarrollados han demostrado que la población no caucásica tiene una mayor prevalencia de enfermedad arterial coronaria que los blancos caucásicos. Así por ejemplo, los hindúes presentan una mortalidad por enfermedad arterial coronaria 40% mayor que la que se observa en los blancos europeos (15). Existe además evidencia que demuestra un aumento en los niveles de insulina y PCR en la población no caucásica (16).

Recientemente (17) la OMS designó un grupo de expertos para clarificar el debate existente sobre la interpretación de los puntos de corte de índice de masa corporal (IMC) más apropiados para determinar sobrepeso y obesidad en poblaciones asiáticas. Ellos concluyeron que los asiáticos generalmente tienen un mayor porcentaje de grasa corporal que la gente blanca de la misma edad, sexo e IMC. Además, la proporción de asiáticos con factores de riesgo para diabetes tipo 2 y ECV es alta entre aquellos que presentan un IMC menor a 25, por lo que concluyeron que los actuales puntos de corte de IMC recomendados por la OMS para el diagnóstico de sobrepeso (>25) y obesidad (>30) no proporcionaba una información adecuada para implementar programas de prevención de diabetes y ECV. El grupo consultor recomendó nuevos puntos de corte para los asiáticos, así, con un IMC de 23 a 27.4 se establece el diagnóstico de sobrepeso y de 27.5 o más se establece el diagnóstico de obesidad. Además recomendaron que son éstos los puntos de corte por utilizarse para implementar programas preventivos de salud pública entre la población asiática. Pero además, en sus recomendaciones dejan claro que en lo posible, en las poblaciones con predisposición a desarrollar obesidad abdominal y el consecuente riesgo aumentado de desarrollar SM, la circunferencia abdominal debe ser utilizado para afinar los niveles de acción por tomarse con base al IMC. La selección del nivel de acción debe basarse en datos específicos obtenidos en las propias poblaciones. Por lo tanto, se conformó un grupo consultor de la OMS para examinar los datos disponibles en la relación entre IMC, circunferencia abdominal y riesgo de alteraciones de la salud, el cual se encargará en el futuro de investigar y emitir recomendaciones para determinar el punto de corte más apropiado de la CA para definir riesgo de diabetes y ECV. Interesantemente, el punto de corte de IMC relacio-

nado con riesgo de diabetes y ECV fue diferente entre las diferentes poblaciones asiáticas, siendo menor en aquellos obreros (Indonesia, Singapur, Hong Kong) que en los amarillos (Japón, China).

Con estos antecedentes insistimos en la urgente necesidad de que en Colombia validemos nuestros datos obtenidos en una muestra pequeña (14) a través de un estudio poblacional que involucre un número suficiente de individuos de diferentes etnias y regiones y que permita determinar nuestros puntos de corte de las mediciones antropométricas, útiles para definir riesgo y orientar en la implementación de acciones preventivas.

Mecanismos por los cuales la obesidad abdominal predispone al síndrome metabólico

1. Inflamación sistémica de bajo grado

Varios mecanismos han sido propuestos para explicar la relación de causalidad de la obesidad abdominal con el desarrollo del SM. Así, es bien conocido que el incremento de adipocitos a nivel abdominal se relaciona con un estado de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo (18,19). Se ha demostrado que la hiperinsulinemia predice la aparición de aterosclerosis y eventos cardiovasculares, independiente de la presencia de otros factores de riesgo (20). Recientemente en un estudio desarrollado por nuestro grupo encontramos que niveles elevados de insulina sérica se relacionan con un aumento del riesgo de presentar un nuevo evento cardiovascular en pacientes con un primer infarto agudo del miocardio (resultados no publicados). La hiperinsulinemia promueve la liberación de ácidos grasos libres por parte del adipocito y su posterior transformación hepática a LDL oxidada, molécula de gran potencial aterogénico (21). Además, los adipocitos abdominales en respuesta al incremento de ácidos grasos libres, de LDL oxidada o de algún otro factor metabólico no bien definido, aumentan la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6(IL-6), las cuales a concentraciones similares a las que se encuentran en pacientes con SM, son capaces de disminuir la expresión y la actividad de la sintasa de óxido nítrico (eNOS) en células endoteliales umbilicales humanas cultivadas (22), lo que sugiere que éste podría ser el mecanismo por el cual la OA se relaciona con disfunción endotelial (23, 24). Un estudio en el cual se compararon los niveles de PCR en sujetos blancos europeos y descendientes de hindúes residentes en el Reino Unido, demostró que las concentraciones de PCR son mayores en los hindúes, hecho que al parecer se debe a la mayor prevalencia de obesidad abdominal y de resistencia a la insulina presente entre los no caucásicos (25). En nuestra población demostramos que las concentraciones altas de PCR constituyen un factor de riesgo independiente para hipertensión arterial esencial (26). Además, en mujeres con preeclampsia e hipertensión inducida por el emba-

razo (HIE) las concentraciones de PCR están aumentadas en relación a las de controles no embarazadas y embarazadas con gestación de curso normal (27). Adicionalmente observamos que las concentraciones de PCR, de IL-6 y de TNF α en las mujeres ecuatorianas son superiores a las reportadas en la población anglosajona y caucásica, por lo que sugerimos que la interacción de factores genéticos y medioambientales estarían determinando en nuestra población una mayor susceptibilidad a presentar inflamación crónica asociada a obesidad abdominal e hipertensión (6).

Como puntualizamos anteriormente, el tejido adiposo es una fuente endógena de citoquinas proinflamatorias las cuales son liberadas en la circulación estimulando la producción hepática de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y produciendo una inflamación sistémica de bajo grado (28-30).

Es conocido que la inflamación puede alterar la función del endotelio vascular (31). Así, voluntarios sanos a los que se les aplicó la vacuna para la tifoidea, desarrollaron una respuesta inflamatoria y citoquinemia, la cual se asoció 8 horas después de la vacunación a alteraciones de la función endotelial (32). Estos resultados junto a los de los estudios que han demostrado que la PCR predice la presentación de eventos coronarios (33) y que los niveles de PCR se correlacionan con la presencia de factores de riesgo característicos del SM (34), son sugestivos de la existencia de una relación causal entre obesidad, factores de riesgo cardiovascular, la inflamación crónica, disfunción endotelial y ECV. Como anotamos anteriormente, en un estudio realizado por nuestro grupo en población andina (muestra aleatorizada 300 sujetos > 30 años) encontramos una tasa general de hipertensión de 46%. Posteriormente al dividir la población en cuartiles según los niveles de PCR y ajustar por otros factores de riesgo encontramos una prevalencia de hipertensión de 1.14, 1.36 y 1.56 veces mayor en sujetos en el 2, 3 y 4 cuartil de PCR en relación con el primer cuartil, lo que nos permitió proponer que la PCR puede ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión arterial esencial (26).

2. Papel de la angiotensina II producido en el adipocito visceral

En el tejido adiposo humano se encuentran ampliamente expresados los receptores para angiotensina tipo I (AT1), la enzima convertidora de angiotensina y el angiotensinógeno (35). Se ha encontrado, además, que la expresión del gen del angiotensinógeno se encuentra directamente relacionada con el grado de obesidad abdominal y que aumenta con la ingesta elevada de grasas, ácidos grasos libres y por la acción de la insulina (36-38). En esta forma el adipocito visceral se convierte en generador y a la misma vez en órgano efector de la angiotensina II a través de la activación de receptores tipo AT1. La angiotensina II estimula la actividad de la enzima NADPH oxidasa generando especies reactivas de oxígeno, como el

anión superóxido (39, 40), que como revisamos anteriormente afecta directamente la función endotelial. Además incrementa la expresión y producción de moléculas de adhesión celular, favoreciendo la migración de monocitos, leucocitos y plaquetas a la superficie endotelial y la posterior movilización en el interior de la pared vascular, lo que favorece el estado inflamatorio y la formación inicial de células espumosas y posteriormente de la placa aterosclerótica (41). La angiotensina II también ejerce otras funciones opuestas a las del NO, así, estimula el crecimiento, remodelamiento y migración de las células musculares lisas (42, 43). Además, se ha evidenciado un efecto procoagulante de la angiotensina II, debido a la formación de inhibidor del activador del plasminógeno-1 (44, 45), el cual es el mayor inhibidor endógeno de la fibrinólisis in vivo y se asocia con aterosclerosis acelerada (46,47), efecto que se potencia con la presencia concomitante de hipertensión y/o diabetes mellitus.

Recientemente, ha tomado gran interés el papel que la angiotensina II tiene en el desarrollo de la resistencia a la insulina y del hiperinsulismo que acompaña al SM. Sabemos bien que las alteraciones en las acciones de la insulina están relacionadas con su receptor transmembrana, heterotetramérico al cual se liga en la superficie de la membrana celular estimulando la autofosforilación del receptor y la activación de la tirosin-quinasa intrínseca, que da como resultado la fosforilación de tirosina en varias proteínas citosólicas conocidos como sustratos del receptor de insulina (IRSs). La fosforilación de la tirosina de los IRS 1 y 2 induce su unión a la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI 3-quinasa), que resulta en un aumento en su actividad catalítica, la cual es imprescindible para varias de las funciones que cumple la insulina (48-50). Así, la PI3-quinasa activa a la proteína AKT quinasa B (Akt), la cual está mediando la capacidad de la insulina para estimular varias respuestas biológicas como por ejemplo el reclutamiento y externalización de los transportadores de glucosa GLUT 4 en el músculo esquelético (51). Recientemente fue descrito que la activación de la proteína quinasa C es capaz de inhibir el efecto de la insulina de estimular la actividad de la Akt y que éste sería el mecanismo (52) por el cual la Ang II a través de su receptor AT1 induce resistencia a la insulina pues la unión de la Ang II con el receptor AT1 inhibe la fosforilación de la proteína Akt inducida por insulina a través de la activación de la PKCa. Estos datos sugieren un importante papel de la Ang II y de otros activadores de la PKC en el desarrollo de ECV asociados con resistencia a la insulina, como es el caso de la lisofosfatidilcolina, el más importante producto bioactivo de la LDL oxidada, la cual también inhibe la fosforilación de la Akt a través de la PKC (53). Interesantemente, los antagonistas de los receptores AT1 de Ang II (ARA II) son capaces de revertir el efecto inhibitorio de la Ang II en la activación de la Akt inducida por insulina y en consecuencia mejorar el estado de resistencia a la insulina. Varios estudios clínicos y farmacológicos han mostrado que la

infusión de Ang II induce resistencia a la insulina y que la administración de bloqueantes del sistema renina-Ang II, ya sean inhibidores de la enzima convertidora de Ang II (IECAs) o ARAII mejoran la sensibilidad a la insulina (54-56) e importantes ensayos clínicos como el HOPE (57), el LIFE (58) y el VALUE (59) demostraron una clara disminución de los nuevos casos de diabetes, resultados estos últimos de gran significación, pues determinan la necesidad de un ensayo clínico específicamente dirigido a evaluar el efecto de IECAs o ARA II en pacientes con SM en la prevención o en el tratamiento etiológico de la diabetes mellitus tipo 2.

Si consideramos que las predicciones de la OMS para el año 2025 señalan que el mayor porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 vivirán en Latinoamérica, y dada la especial sensibilidad de nuestra población para desarrollar SM, es lógico suponer que países como Colombia deben liderar la realización de ensayos clínicos como el anteriormente propuesto.

Disfunción endotelial en el síndrome metabólico

Se ha postulado que los factores implicados en el SM están asociados a disfunción endotelial, debido a la disminución de la biodisponibilidad del NO, como consecuencia de la acumulación de N^G-dimetil-L-arginina asimétrica (ADMA), el inhibidor endógeno de la NO sintasa (6, 60). Se ha observado niveles elevados de ADMA en numerosas condiciones asociadas con disfunción endotelial. Así, Savvidou y cols en un estudio realizado en mujeres embarazadas inglesas encontraron una relación significativa entre los niveles de ADMA y el desarrollo de preeclampsia (61). Sin embargo, en nuestra población realizamos un estudio en el cual se incluyeron 67 mujeres con preeclampsia y 93 controles embarazadas sanas en cuatro distintos centros de Colombia, el mismo que se constituye en el más grande realizado hasta el momento y en el cual se determinaron las concentraciones plasmáticas de ADMA, dimetilarginina simétrica (SDMA, el isómero biológicamente inactivo del ADMA), y L-arginina, y cuyos resultados demostraron que no existen diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de ADMA entre los dos grupos evaluados (62).

Al momento no encontramos la(s) razón(es) para esta importante discrepancia, pero la misma se mantiene cuando estudiamos a otro grupo poblacional. Así, mientras en la población caucásica se observó una asociación directa entre las concentraciones elevadas de ADMA y resistencia a la insulina, que fue independiente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (63), en sujetos colombianos con circunferencia abdominal (CA) mayor a 88 cm en los cuales como previamente discutimos existe ya aumento de las concentraciones plasmáticas de insulina, PCR, colesterol, triglicéridos y disminuidas de HDL, no se encontraron diferencias en los niveles de ADMA, SDMA o L-arginina. (Resultados no publicados).

Estos resultados sugieren que al menos en nuestra población el papel de la ADMA permanece incierto. Aún más, la diferencia en nuestros datos en comparación con los estudios en población caucásica apoya la hipótesis que el SM podría tener un proceso etiológico diferente en nuestra población. El alto grado de infección crónica y niveles elevados de citoquinas inflamatorias aunado a una mayor susceptibilidad étnica a presentar resistencia a la insulina puede contribuir a la alta incidencia de SM observada en los países en vías de desarrollo, mientras los factores clásicos de riesgo cardiovascular (con ADMA elevado) podría ser la causa predominante en los países desarrollados. Esta propuesta requiere un gran estudio comparativo de los mecanismos que conducen a SM entre individuos caucásicos de países desarrollados e individuos mestizos de países subdesarrollados. De otra parte, es bien conocido que las personas con resistencia a la insulina presentan menor vasodilatación mediada por insulina y una alterada vasodilatación dependiente de endotelio (64, 65). Además, se ha descrito que la insulina ocasiona vasodilatación fisiológica en el músculo esquelético de sujetos sanos, efecto que está bloqueado en obesos insulinoresistentes (65). En nuestra población encontramos que la obesidad, la hipercolesterolemia y la diabetes se relacionan con una disminución de la vasodilatación mediada por flujo (66).

Los datos discutidos sugieren que la disfunción endotelial está fuertemente relacionada con el síndrome de resistencia a la insulina, independiente de la hiperglicemia y que la disfunción endotelial agrava la resistencia a la insulina, aumenta la reactividad vascular y predispone a la enfermedad cardiovascular.

Por otro lado, recientemente demostramos (67) que la Ang II a través de su receptor AT1 induce en células endotelias humanas cultivadas la expresión y actividad de la metaloproteína 2, estimulando la expresión en la célula endotelial del TNF α . La metaloproteína 2 inducida por Ang II, probablemente de origen adipocitario, ocasionan no solo cambios estructurales en la placa aterosclerótica estable que lleva al fenómeno aterotrombótico y a la presentación de un evento cardiovascular agudo, sino también a la denudación de células endoteliales en la pared vascular, lo que determinaría entonces un cambio de un problema de disfunción endotelial a una alteración estructural de la pared vascular.

Conclusiones

La acelerada urbanización experimentada en las últimas décadas en los países en vías de desarrollo ha originado un aumento del sedentarismo y una dieta inapropiada consistente en una alta ingesta de grasas y baja ingesta de antioxidantes, ocasionando obesidad y resistencia a la insulina en una población étnicamente susceptible. El desarrollo de obesidad abdominal estimula la liberación de ácidos grasos libres, citoquinas proinflamatorias y sustancias proaterogénicas (Ang II). Todos estos factores originan un estado

protrombótico, proaterogénico, vasoconstrictor y como consecuencia final un aumento en la prevalencia del SM y de enfermedad cardiovascular.

Referencias

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; **37**:1595-1607.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;**15**:539-553.
3. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of High Blood cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III. *JAMA* 2001 ;**285**:2486-2497.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; **287**:356-359.
5. Ministerio de Salud: III estudio nacional de salud bucal y II estudio de factores de riesgo de las enfermedades crónicas. Colombia, 1999.
6. López-Jaramillo P, Casas JP, Bautista L, Serrano N, Morillo C. An integrated proposal to explain the epidemia of cardiovascular disease in a developing country: From Socio-economic factors to free radicals. *Cardiology* 2001;**96**:1-6.
7. Yusuf S, Dphil, Reddy S, et al. Global burden of Cardiovascular diseases part I: General considerations, the Epidemiologic Transition, Risk Factors, and Impact of Urbanization. *Circulation* 2001 ;**104**: 2746-2753.
8. Chockalingam A, Balaguer-Vinto I, eds. Impending Global Pandemic of Cardiovascular Diseases: Challenges and Opportunities for the prevention and Control of Cardiovascular Diseases in Developing Countries and Economies in Transition. World Heart Federation. Barcelona: Prous Science; 1999
9. La otra guerra: destierro y despoblamiento. Informe sobre desplazamiento forzado, conflicto armado y derechos humanos en 2002. Boletín de la consultoría para los derechos humanos y el desplazamiento Número 44, 28 de abril 2003.
10. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 1995;**141**: 1117-1127.
11. Rexrode KM, Buring JE, Manson JE. Abdominal and total adiposity and risk of coronary heart disease in men. *Int J Obes* 2001 ;**25**: 1047-1056.
12. Silva FA, López-Jaramillo P, Casas JP, García R, Villa-Roel C, Rueda-Clausen C, Ramirez F. Abdominal Obesity is associated with Coronary Luminal Diameter in Patients with Chest Pain. *Diabetes and Metab* 2003 **29**:4s0.
13. Han TS, Leer EM, Seidell JC, et al. Waist Circumference as a screening tool for cardiovascular risk factor: Evaluation of receiver operating characteristics (ROC). *Obesity Research* 1996;**4**: 533-547.
14. Pérez M, Casas JP, Cubillos LA, Serrano NC, Silva F, Morillo C, López-Jaramillo P, et al. Utility of the Waist Circumference as Screening Tool to Identify Colombian Subjects at Cardiovascular Risk. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;**10**: 328-335.
15. Balarajan R. Ethnic differences in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in England and Wales. *BMJ* 1991; **302**:560-564.
16. Haffner SM, D'Agostino R, Sudd MF, et al. Increased insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic African-Americans and Hispanics compared with non-hispanic whites: relationship to body mass index and other behavioral and demographic variables. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1996;**45**:742-748.
17. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004; **363**(9403): 157-163.
18. Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and metabolic syndrome: What is the optimal fat intake. *Am J Med* 2002;**113** suppl 9b.
19. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002;**25**:1177-1184.
20. Ginsberg HN. Insulin resistance in cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; **106**:453-458.
21. Ginsberg HN. Treatment for patients with metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 29E-39E.
22. de Frutos, Sanchez de Miguel L, Garcia-Duran M, et al. NO from smooth muscle cells decreases NOS expression in endothelial cells: role of TNF- α . *Am J Physiol Heart Cir Physiol* 1999; **277**:H1317-H1325.
23. López-Jaramillo P, Casas JP, Cubillos LA, et al. Role of Abdominal Obesity in the Development of Endothelial dysfunction: Relevance in the Pathogenesis of Cardiovascular disease. *Cardiología al día* 2001;**4**:46-49.
24. Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, Ridker PM, Rajagopalan S. Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol* 2001 ; **88**: 1264-1269.
25. Chambers JC, Eda S, Basset P, et al. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation* 2001 ;**104**: 145-150.
26. Bautista LE, López-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 2001 ;**19**: 857-861.
27. Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, López-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2001 ;**75** :243-249.
28. Mohamed ali V, Goodric S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumour necrosis factor- α in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 4196-4200.
29. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omenthal and subcutaneous adipose tissue of obese subjects release interleukin-6. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**:847-850.
30. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;**282**: 2131-2135.
31. Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in humans veins in vivo. *Circulation* 1997; **96**:3042-3047.
32. Ignorani A, Cross J, Kharbanda RK, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000; **102**: 994-999.
33. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; **347**:1557-1565.
34. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary Heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol intervention trial study group. *N Engl J Med* 1999; **341**: 410-418.
35. Engeli S, Gorzelnik K, Kreutz R, et al. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *J Hypertens* 1999;**17**: 555-560.
36. Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of proteins secreted by adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2000;**1500**:88-96.
37. Giacchetti G, Faloia E, Sardu C, et al. Gene expresión of angiotensinogen in adipose tissue of obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;**24** (suppl 2):s142-143.
38. Jones BH. Angiotensinogen gene expression in adipose tissue: analysis of obese models and hormonal and nutritional control. *Am J Physiol* 1997;**273**:r236-r242.
39. López-Jaramillo P, Casas JP. Blockade of endothelial enzymes new therapeutic targets. *J Hum Hyper* 2002; **16 S1**: 100-103.
40. López-Jaramillo P, Casas JP. Endothelial dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *J Hum Hyper* 2002; **16 S1**: 31 -37.
41. Sowers JR. Hipertensión, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002;**346**:1999-2001.
42. Griending KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B, et al. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle: new concepts. *Hypertension* 1997;**29**: 366-373.
43. Muller DN, Mervaala EMK, Dechend R, et al. Angiotensin II (AT1) receptor blockade reduces vascular tissue factor in angiotensin II-induced cardiac vasculopathy. *Am J Pathol* 2000;**157**:111-122.
44. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells: a potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995;**95**:995-1001
45. Chen YQ, Su M, Walia RR, et al. Spl sites mediate activation of the plasminogen activator inhibitor-1 promoter by glucose in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1998;**273**:8225-8235
46. Schneiderman J, Sawdey MS, Keeton MR, et al. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. *Proc Natl Acad sci USA* 1992;**89**: 6998-7002.
47. Hamsten A, de Faire U, Walldius G, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987;**2** :3-9.
48. White MF. The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. *Mol Cell Biochem* 1998; **182**:3-11.
49. Virkamaki A, Ueki K, Kahn CR. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanism of insulin resistance. *J Clin Invest* 1999;**103**:931-943.

50. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. *N Engl J Med* 1999;341:248-257.
51. Barthel A, Nakatani K, Dandekar AA, Roth RA. Protein kinase C modulates the insulin-simulated increase in Akt1 and Akt3 activity in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;243:509-513.
52. Motley ED, Eguchi K, Gardner C, Hicks AL, Reynolds CM, Frank GD, Mizuo Mifune, Motoi Ohba, Eguchi S. Insulin-Induced Akt activation is inhibited by angiotensin II in the vasculature through protein kinase C- α . *Hypertension* 2003;41(part 2):775-780.
53. Motley ED, Kabir SM, Hicks AL, Gardner CD, Reynolds CM, Eguchi K, Yamakawa T, Frank GD, Eguchi S. Lysophosphatidylcholine inhibits insulin-induced Akt activation through protein kinase C- α in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2002;39:508-512.
54. Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, Teachy MK, Krekler M. Selective angiotensin II receptor antagonism reduces insulin resistance in obese Zucker rats. *Hypertension* 2001;38:884-890.
55. Kudoh Aa, Matsuki A. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose uptake. *Hypertension* 2000;36:239-244
56. Higashiura K, Ura N, Miyazaki Y, Shimamoto K. Effect of an angiotensin II receptor antagonist, candesartan, on insulin resistance and pressor mechanism in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1999;13:S71-S74.
57. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *New Engl J Med* 2000; 342:145-153.
58. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet* 2001; 359:995-1003.
59. Weber M, Julius S, Kjeldsen SE, et al. For the Value Trial Group. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical event in the VALUE trial. *Lancet* 2004; 14: 364.
60. Ito A, Tsao PS, Adimolan S et al. Novel mechanism for endothelial dysfunction: Dysregulation N^G, N^G-dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999;99:3092-3095.
61. Savvidou M, Ignoran A, Tsikas D, Frölich J, Vallance P, et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003;361:1511-1517.
62. Maas R, Schwedhelm E, Boger RH, Casas JP, López-Jaramillo P, Serrano N, Diaz LA. Plasma concentrations of asymmetrical dimethyl arginine (ADMA) in Colombian women with pre-eclampsia. *JAMA* 2004; 291: 823-824.
63. Stuhlinger M, Abbasi F, Chu J, Cooke JP, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002;287:1420-1426.
64. Inoue T, Matsunga R, Sakai Y, et al. Insulin resistance affects endothelium-dependent acetylcholine-induced coronary artery response. *Eur Heart J* 2000;21:895-900.
65. Steinberg HO, Chaker H, Leamin R, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. *J Clin Invest* 1996; 97:2601-2610.
66. Accini JL, Sotomayor A, Trujillo F, Barrera JG, Bautista L, López-Jaramillo P. Colombian study to assess the use of noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilatation (CANDEV). Normal values and factors associated. *Endothelium* 2001;8:157-166
67. Arenas IA, Xu Y, López-Jaramillo P, Davidge ST. Angiotensin II induced MMP-2 release from Endothelial Cells is mediated by TNF alpha. *American Journal of Physiology. Cell Physiology* 2004; 286(4):C779-C784.

Obesidad e impacto cardiovascular

Obesity and cardiovascular impact

GUSTAVO MÁRQUEZ-SALOM • COROZAL, COLOMBIA

El objeto de esta conferencia hace referencia a los cambios metabólicos y neuroendocrinos que se producen en pacientes que tienen obesidad, principalmente visceral, y las consecuencias cardiovasculares que se generan por la actividad o puesta en marcha de señales y efectos que intentan lograr homeostasis energética y el mantenimiento apropiado del peso, con un costo sobre el riesgo de desenlaces duros y daño de órganos blanco.

En primer lugar me referiré al tejido adiposo como órgano capaz de contribuir a la homeostasis energética y al mantenimiento del peso normal, utilizando su diversidad de mecanismos reguladores: función de "adipostato".

En segundo lugar, al costo que se genera por la puesta en marcha de muchos de estos mecanismos en el paciente con obesidad, predominantemente visceral y su vinculación con el síndrome de resistencia a la insulina.

En tercer lugar las consecuencias funcionales y estructurales que asume el sistema cardiovascular cuando se llega a la obesidad.

Finalmente, al beneficio de algunas intervenciones terapéuticas que cobran gran importancia y actualidad a la luz del conocimiento y de la marcha de la investigación.

Funciones endocrinas de la célula adiposa

Aún no se conocen totalmente todas las propiedades y papel fisiológico y fisiopatológico de gran cantidad de compuestos sintetizados y liberados por el tejido adiposo. Hormonas, citoquinas y enzimas liberadas por los adipocitos establecen una red de comunicación entre ellos y otros órganos como hipotálamo, páncreas, hígado, músculo esquelético y riñones.

Señales endocrinas, paracrinas y autocrinas intervienen en la homeostasis glucosídica, lipídica, termogénica y en el control de la ingesta alimentaria, convirtiéndose el tejido

Dr. Gustavo Márquez-Salom: FACP (Hon) Especialista en Medicina Interna. Postgrado en Nutrición y Diabetes. Presidente de la Asociación Colombiana de Medicina Interna. Corozal, Colombia.

adiposo en un órgano de regulación metabólica, endocrina, inmunológica y cardiovascular (1,2).

Adicionalmente existe enorme plasticidad para que la célula adiposa varíe su tamaño y su volumen para lo cual dispone de enzimas implicadas en los procesos de lipólisis y lipogénesis. Los dramáticos cambios morfológicos, en la diferenciación y la distribución de las células grasa que pueden ocurrir, responden a esfuerzos para mantener un equilibrio armónico que libre al individuo de sobrepeso y de obesidad frente a los ataques de una ingesta exagerada.

Hay dos familias de factores de transcripción, las C/EBPs (proteínas potenciadoras de unión) y los PPAR γ (receptores activados de proliferador de peroxisomas) que han sido identificados como "directores" reguladores de la transcripción de genes adipogénicos y se encuentran en el tejido adiposo (3). También intervienen en la regulación de la celularidad del tejido adiposo el TGF β (factor de crecimiento transformante beta), el IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina) y la hormona de crecimiento.

Trataremos de agrupar las proteínas secretadas por los adipocitos, según su participación en diferentes funciones:

Proteínas que participan en el metabolismo de triglicéridos: LPL (lipoprotein lipasa), ASP (proteína estimuladora de acilación), FABP (proteína que se une a ácidos grasos), apoE (apolipoproteína E).

Proteínas que participan en el metabolismo del retinol y del colesterol: CETP (proteína que transfiere ésteres de colesterol y RBP (proteína que se une a retinol).

Proteínas que participan en la coagulación sanguínea: PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1). Factores con función endocrina: hormonas esteroides, angiotensinógeno, angiotensina II, adiponectina y resistina.

Citoquinas: IL-6 (interleucina 6), FNT α (factor de necrosis tumoral alfa)

Reguladores centrales del balance energético: Leptina.

Otras moléculas de secreción del tejido adiposo: Proteína Agouti, Monobutirina, FGF-2 (factor de crecimiento de fibroblastos), Prostaciclina (PGI $_2$, PGF $_{2\alpha}$, PGE $_2$).

La célula adiposa tiene catepsinas D y G y enzima convertidora de la angiotensina. También tiene enzimas para la síntesis de triglicéridos y metabolismo de la glucosa, glucotransportadores y PI3K.

La UCP 2 (proteína de desacoplamiento 2) es muy abundante en el tejido adiposo blanco pero las UCP 1 y 3 también están presentes en tejido adiposo.

Es importante explicar que algunas de las moléculas enumeradas tienen acción insulino similar en tanto que otras tienen acción opuesta, de esta manera, algunas favorecen los efectos y la sensibilidad insulínica y otras intervienen en la insulino resistencia. Así leptina, resistina, FNT α , IL-6, UCP 2, proteína Agouti y adiponectina se oponen a la acción insulina. El IGF-1 y la adiponectina tienen efectos coadyuvantes de la acción insulínica. De esta manera entre promotores y opositores de la acción insulínica, se logra en buena parte regulación y homeostasis glucosídica y lipídica.

Mecanismos para mantener el balance energético y evitar la obesidad

Cuando nuestra ingesta calórica es excesiva y prolongada o comienza a expandirse la masa adipocitaria, el tejido adiposo blanco, especialmente, aumenta la secreción de leptina. La misma insulina puede inducir su expresión. La leptina secretada al llegar al hipotálamo produce inhibición del apetito merced a su efecto inhibitorio sobre el neuropeptido Y. El efecto global resultante es menos hambre, promoción de mayor actividad, aumento de la temperatura y de la actividad simpática (4). Estos dos últimos efectos contribuyen a incrementar la termogénesis y a subir la temperatura corporal. El aumento de la actividad de la leptina y el incremento de AGL (ácidos grasos libres) produce a través de receptores PPAR γ , la expresión de UCP 2, la cual interfiere con la generación de ATP mitocondrial, reduciendo la disponibilidad del mismo para el cierre del canal de K en la célula β pancreática al tiempo que produce calor. En esta forma se reduce la producción del primer pico de secreción insulínica. Con esto no se pretende en lo mínimo, ocasionar hiperglucemia; lo que efectivamente se busca es evitar la lipogénesis y almacenamiento de triglicéridos, prueba de ello es que la UCP 2 tiene efecto reductor del estrés oxidativo lo cual evita apoptosis de células β pancreáticas e incrementa la beta oxidación de ácidos grasos previniendo lipotoxicidad sobre las células β (5). Los efectos anti-insulínicos logrados favorecen poca actividad de la lipoprotein lipasa endotelial, sensible a insulina, lo cual infortunadamente conduce a hipertrigliceridemia, en un intento de evitar ingreso de ácidos grasos libres a la célula adiposa y a otros tejidos, lo cual resultaría quizá más deletéreo.

Al tiempo que ocurren estos ajustes que buscan evitar más acumulación tisular de triglicéridos, hipertrofia celular y obesidad, la expansión de la masa adipocítica, especialmente visceral, ocasiona mayor producción de FNT α y secundariamente de IL-6. El FNT α lo que busca es evitar la señalización de la insulina oponiéndose a su acción. Por otro lado el FNT α evita la expresión de genes que codifican proteínas que regulan la adipogénesis, tales como la sintetasa de ácidos grasos, la acetil CoA carboxilasa y la proteína que se une a ácidos grasos. Adicionalmente el FNT α inhibe la expresión de factores transcripcionales importantes en la diferenciación adipocítica, como son los de las familias C/EBP α y PPAR γ . La IL-6 contribuye con efecto hipotalámico central como pirógeno endógeno.

El FNT α y la IL-1 β estimulan la producción de PAI-1 en el tejido adiposo y elevan su concentración. El efecto que resulta es la reducción de la diferenciación adipocitaria, inhibición de la adipogénesis, y de la regulación hacia abajo de los receptores PPAR γ . El incremento del PAI-1 disminuye adiponectina y aumenta resistina. El aumento de ácidos grasos libres en obesos, aumenta la expresión de PAI-1. También está aumentada su expresión por efecto de la aldosterona.

La obesidad visceral y la alta ingesta de grasas favorece mayor expresión de angiotensinógeno y producción de angiotensina II en los adipocitos con la finalidad de regular la reserva grasa en respuesta a cambios nutricionales (6). El angiotensinógeno favorece diferenciación de los adipocitos. La AII interactúa con su receptor ATI presente en los adipocitos y posiblemente sobre receptores AT2. Su efecto permite síntesis e incremento de triglicéridos dentro del adipocito e hipertrofia adipocítica. Es posible que al igual que sucede en células endoteliales humanas cultivadas, la AU, a través de su receptor ATI ocasione producción de FNT α (7).

El incremento de ácidos grasos libres y la obesidad, se asocian con altos niveles de aldosterona.

El costo y el fracaso de los mecanismos regulatorios anti-obesidad y su impacto cardiovascular

Infortunadamente los mecanismos regulatorios cuando tienen que afrontar un proceso prolongado y crónico, agravado por la ingesta abundante y desordenada, fracasan para evitar la obesidad. Sin embargo, el costo que hay que tributar para que estos mecanismos traten de ganar la partida es verdaderamente desastroso por su impacto cardiovascular (8).

El incremento sostenido de la leptina, aumenta la actividad simpática con mayores frecuencias cardíacas, presión arterial, volumen circulante y retención renal de sodio. Para contrarrestar estos efectos la misma leptina tiene capacidad de producir vaso relajación mediada por óxido nítrico pero se requiere una función endotelial intacta y muchos obesos la han perdido por otros mecanismos, ante lo cual resulta inevitable que ocurra hipertensión arterial.

La reducción de los efectos insulínicos mediados por la UCP 2 impiden parte de sus buenos efectos sobre la captación de glucosa y de las acciones antiaterogénicas y antiinflamatorias de la insulina, algunas de las cuales atenuan el impacto del estrés oxidativo.

El incremento de la actividad simpática aumenta la lipólisis con salida de triglicéridos y elevación de ácidos grasos libres. Estos, a su vez potenciados por el inadecuado aporte dietario, se vuelven lipotóxicos para las células β pancreáticas, contribuyen además a vasoconstricción y respuesta presora mediante la activación de PKC y estrés oxidativo.

La mayor expresión de angiotensina II por el tejido adiposo, refuerza sus efectos sistémicos y activa PCK, con generación de especies reactivas de oxígeno contributivas a la disfunción endotelial, a señales proliferativas, al proceso inflamatorio y a la aterogénesis. De suyo, la disfunción endotelial impide la acción vasodilatadora de la insulina y contribuye a insulino resistencia.

A la misma disfunción endotelial contribuye la hipercitoquinemia representada por incrementos de IL-6 y FNT α . Ambos contribuyen al bloqueo funcional de la LPL,

con hipertrigliceridemia secundaria, principio de la dislipidemia del síndrome metabólico. A esta hipertrigliceridemia contribuye la mayor producción de angiotensina II que permite el almacenamiento de triglicéridos en los adipocitos en un intento para direccionar la hipertrofia celular y la diferenciación de estas células adiposas a cambios en volumen y distribución para acomodar las reservas grasas de la manera más conveniente. La angiotensina II contribuye a hipertensión arterial y a todas las señales nocivas mediadas por sus efectos cardiovasculares a través de receptores ATI.

La mayor producción de IL-6 será responsable de la producción hepática de PCR (proteína C reactiva) y amiloide sérico A (ASA), asociadas con mayor riesgo cardiovascular e implicadas como proteínas aterogénicas. Los macrófagos del tejido adiposo se consideran hoy muy vinculados a la producción de IL-6 y FNT α , como también a la producción de PAI-1.

El incremento del PAI-1 disminuye la fibrinólisis y afecta la expresión de colágeno de tipo I, contribuyendo a fibrosis vascular.

El incremento de la angiotensina y de los ácidos grasos libres contribuye a mayores niveles de aldosterona, con sus consabidos efectos sobre la fibrosis y remodelación cardíacas.

Podemos entender fácilmente que muchos de estos efectos configuran estados patológicos participantes del síndrome metabólico. Bien sea por separado o en forma conjunta, varias de estas alteraciones conducen a este síndrome de insulino resistencia, incrementándose el impacto cardiovascular y los desenlaces fatales.

Hemos visto pues, lo nefasta que resulta la obesidad, sin acudir al análisis del **síndrome de comportamiento abdominal crónico** (Sugerman 2001) con sus consecuencias; lo cual también es un hecho cierto contribuyente al impacto cardiovascular.

Intervenciones más promisorias para reducir el impacto cardiovascular de la obesidad

El ejercicio, las estatinas, los fibratos, los antioxidantes como el ácido alfa lipoico, los inhibidores de PKC, los inhibidores del SRA, bien sean IECA o antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II, las tiazolidinedionas, la metformina y el orlistat han demostrado que tienen efectos benéficos que reducen el impacto cardiovascular de la obesidad y del síndrome metabólico. Adicionalmente casi todas estas intervenciones han demostrado utilidad en la prevención de la diabetes y del síndrome metabólico. La OEA (oleoil etanolamida), agonista PPAR α intestinal, induce saciedad, vía activación vagal, estimula el catabolismo lipídico y logra reducción de peso.

Hoy sabemos que el orlistat aumenta la elevación postprandial del GLP-1 en obesos, aumentando la respuesta secretoria de la insulina a los alimentos y previniendo hiperglicemia postprandial (9).

Finalmente quiero mencionar la enorme importancia del antagonismo con la angiotensina II por bloqueadores del receptor AT1 para reducir el impacto cardiovascular en condiciones resultantes de la obesidad. Hay gran similitud de sus efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos con los de la rosiglitazona y siempre me pregunté por qué tan parecidos. Hoy comienzo a entender la respuesta con las investigaciones del Dr. Theodore W. Kurtz y su grupo con telmisartán demostrando su agonismo parcial PPAR γ (10). Vislumbro no muy lejanas las indicaciones de los ARA II en obesos y diabéticos independientes de sus comorbilidades y factores de riesgo.

Referencias

1. **González Hita M, Bastidas Ramírez B, Madrigal Ruiz B, Godínez S, Pandero A.** Funciones endocrinas de la célula adiposa. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2002; **10**: 140-146.
2. **Moreno MJ, Martínez JA.** El tejido adiposo: órgano de almacenamiento y órgano secretor. *Anales de Salud, Universidad de Navarra* 2003; **25**, **Suplemento 1**: 1-16.
3. **MacDougald OA, Lane MD.** Transcriptional regulation of gene expression during adipocyte differentiation. *Ann Rev Biochem* 1995; **64**: 345-358.
4. **Hall JE, Drew A, et al.** Obesity Hypertension: Role of Leptin and Sympathetic Nervous System. *Am J Hyperten* 2001; **14**: 103S-115S.
5. **Saleh MC, Wheeler MB, Chan CB.** Uncoupling protein-2: evidence for its function as a metabolic regulator. *Diabetologia* 2002; **45**: 174-187.
6. **Márquez Salom G, López-Jaramillo P.** Papel de la Angiotensina II producida en el adipocito en el desarrollo del síndrome metabólico. Aceptado para publicación en *Acta Med Colomb* 2004; **29**(3): 112-116.
7. **Arenas IA, Xiu Y, López-Jaramillo P, Davidge ST.** Angiotensin II induced MMP-2 release from endothelial cells is mediated by TNF α . *Am J Physiology* 2004; **286**: C779 - C784.
8. **Egan BM, Greene EL, et al.** Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Am J Hyperten* 2001; **14**: 116S-125S.
9. **Damci T, Yalin S, Balci H, et al.** Orlistat Augments Postprandial Increases in Glucagon-like Peptide 1 in Obese Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2004; **27**: 1077-1087.
10. **Benson SC, Pershadsingh HA, et al.** Identification of telmisartan as a Unique Angiotensin II Receptor Antagonist With Selective PPAR γ - Modulating Activity. *Hypertension* 2004; **43**: 1-10.

Estratificación de riesgo en enfermedad coronaria. Utilidad de la perfusión miocárdica

Risk staging of coronary heart disease. Usefulness of myocardial perfusion

CLAUDIA T. GUTIÉRREZ • BOGOTÁ

La perfusión miocárdica (PM) con ejercicio o con estrés farmacológico viene siendo utilizada en los últimos 20 años como un método eficaz para el diagnóstico de enfermedad coronaria (EC) y en los últimos 15 años como técnica para dar información del pronóstico tanto en pacientes con EC conocida como en aquellos con sospecha.

La medicina actual exige métodos eficientes y costo-efectivos lo cual ha llevado a reevaluar las indicaciones de los mismos. Cuando se escoge un test se debe tener en cuenta si es efectivo, si nos va a aportar al manejo clínico y si es el mejor con relación a costo efectividad. La PM ha mostrado en múltiples estudios sus ventajas, las cuales discutiremos a lo largo de este artículo, pero tiene también desventajas como el costo, ya que requiere equipo y personal especializado, además de los radiofármacos utilizados los cuales son importados. Teniendo en cuenta lo anterior las indicaciones serían:

1. Riesgo intermedio para enfermedad coronaria. Está demostrado que en pacientes con bajo riesgo el método costo-efectivo es la prueba de esfuerzo convencional (PE) y en los de pre-test alto la angiografía.
2. Estratificación post infarto agudo de miocardio (IAM) no complicado.
3. Valoración pre-quirúrgica en pacientes con enfermedad vascular periférica, ya que aproximadamente 50% tiene asociada EC o para cirugía no cardiaca mayor en pacientes con riesgo cardiovascular.
4. Control de revascularización miocárdica (RVM) quirúrgica o posterior a angioplastia en pacientes sintomáticos.
5. Diagnóstico de EC en pacientes con EKG de base no interpretable para la prueba de esfuerzo o que no pueden realizar ejercicio adecuado.

Referente a su uso para estratificación de riesgo, se sabe que este tiene relación directa especialmente con tres factores: extensión, severidad y fracción de eyección, los cuales pueden ser evaluados con la PM. Los diferentes estudios han mostrado que probablemente el mejor predictor (como dato aislado) de eventos coronarios es la

Dra. Claudia T. Gutiérrez Villamil. Fundación Cardio-Infantil. Instituto de Cardiología. Bogotá, Colombia.

cuantificación del porcentaje de miocardio a riesgo, considerándose que el compromiso de más de 15% del ventrículo izquierdo marca la diferencia de alto riesgo de eventos coronarios, tales como infarto, necesidad de RVM o muerte (1).

La PM ha demostrado su valor para decisión clínica, re-estratificando los pacientes en bajo y alto riesgo, lo cual lleva al médico a un manejo conservador o agresivo. De igual forma ha mostrado su costo efectividad preseleccionando el paso de pacientes a procedimientos de alto costo como la angiografía coronaria. No existe el método que ofrezca un valor pronóstico individual y que sea 100% seguro; sin embargo, la asociación de la clínica y los hallazgos de otros métodos utilizados en unión con la PM, ha permitido subestratificar en forma efectiva.

Teniendo en cuenta las guías de angina inestable que definen bajo riesgo de muerte cardiaca como $<1\%$ /año y alto riesgo $>4\%$, la PM ha demostrado un valor predictivo negativo excelente. Múltiples estudios han demostrado que tener una PM negativa conlleva un riesgo menor del 1%, uno de ellos Iskandrian (2) quien analizó 14 estudios con 1.200 pacientes y encontró un riesgo de 0,6% contrario al riesgo de un resultado positivo o anormal, el cual era de 7,4%, mientras que Berman (3) en un estudio sobre el valor pronóstico en pacientes con enfermedad coronaria conocida o en sospecha, donde hacen seguimiento a 1.702 pacientes durante 20 ± 5 meses, considerando eventos "duros" muerte o IAM y "blandos" requerir angioplastia o RVM, encontraron que los pacientes con PM normal o dudosa tuvieron 0,2% eventos duros y 0,7% de suaves, mientras que los de resultado anormal presentaron 7,5% de eventos duros y 7,4% de suaves. Cuando se analizó por subgrupos y con los otros estudios realizados se concluyó que el estudio de mayor valor pronóstico y costo efectivo fue la perfusión miocárdica.

Recientemente se han intensificado las campañas sobre el cuidado del riesgo cardiovascular en la mujer. Berman y Hachamovitch (4) en su artículo analizan en forma diferencial el resultado de la PM en hombres y mujeres, encontrando que un resultado negativo es similar para ambos sexos, mientras que un estudio anormal da un riesgo (muerte o infarto) de 6,5% en hombres vs 15,9% en mujeres, lo que claramente implica un manejo agresivo.

En igual forma Verani (5) en su artículo sobre estratificación de riesgo en la era de la trombólisis, refiere la fracción de eyección (FE) como el factor predictor más importante teniendo como corte para alto riesgo un valor menor de 40%, aunque hay otros autores que definen este límite en 35%. Por otro lado describe cómo el tamaño del infarto es otro factor importante donde múltiples estudios han tratado de definir un punto de corte al respecto. Por ejemplo Mamarian (6) en su trabajo de cuantificación encontró que los pacientes con defectos de perfusión (necrosis) que compromete más de 20% del ventrículo izquierdo e isquemia asociada mayor a 10% tienen un alto porcentaje

de eventos cardiacos (muerte, infarto, etc.). En conclusión dicho autor refiere que el mejor modelo de predicción debe ser combinando la extensión de la isquemia y de la necrosis con el valor de FE, datos que son aportados por la PM con estrés. Otros estudios entre ellos el de Shaw (7) demuestran claramente la utilidad de la PM, ya que un estudio con evidencia de isquemia mostró un riesgo de 8% de muerte y 18% de infarto, contra un estudio negativo que da un riesgo total de sólo 2%. Algunos utilizan prueba de ejercicio submáxima en el día 6-12 post IAM; sin embargo, su sensibilidad es baja, de tan sólo 25%. En síntesis se ha demostrado que realizar PM con estrés vasodilatador en el post IAM no complicado, en forma temprana (2-5 día), es un test costo-efectivo por su buena sensibilidad, con gran impacto económico ya que permite la re-estratificación de riesgo, evitando estudios invasivos cuando es bajo riesgo, con menor estancia hospitalaria y pasando a angiografía los de alto riesgo, en forma rápida, disminuyendo la tasa de eventos cardiacos.

En el tema de estratificación de riesgo peri-operatorio, el grupo de mayor beneficio corresponde al de cirugía vascular, ya que tienen una probabilidad de tener EC asociada entre 40-80%. En valoración preoperatoria de cirugía mayor no cardiaca, desde el punto de vista costo-efectividad, sólo tienen indicación en aquellos pacientes con antecedente de angina, antecedente de infarto miocárdico y se ha incluido como alto riesgo también a los pacientes con diabetes. Otro grupo que se ve beneficiado es en insuficiencia renal crónica, para valoración pre-trasplante. El riesgo calculado cuando la PM es positiva es de 18-50% de eventos peri-operatorios, teniendo en cuenta que a mayor extensión de reversión, mayor riesgo. Si el estudio es normal la probabilidad es de 1% y si tiene sólo necrosis de 3%.

Por último, ¿cuánto dura la "garantía" de la estratificación de riesgo de la PM? Considerando que es una patología evolutiva y que depende en gran parte del manejo de los factores de riesgo, los estudios en su gran mayoría se refieren al riesgo durante un año de seguimiento, algunos estudios muestran variaciones también relacionadas con la edad, con punto de corte a los 65 años, incrementándose anualmente de $0.9\% > 2.8\% > 3.8\%$ en menores de 65, mientras que en mayores al segundo año sube a 4%. En términos generales se sugiere que los controles deben realizarse en pacientes con enfermedad coronaria conocida, cada dos años y sin EC cada 3-4 años.

Referencias

1. Iskandrian A, Chae SC. Independent and incremental prognostic value of exercise single photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging in coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:665-670.
2. Iskander S, Iskandrian A. Risk assessment using single photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:57-62
3. Berman D, Hachamovitch R. Incremental Value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: A basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-

- photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**:639-47
4. **Berman D, Hachamovitch R.** Risk assessment in patients with stable coronary artery disease: Incremental value of nuclear imaging. *J Nucl Cardiol* 1996; **3**:S41-S46
5. **Verani M.** Risk assessment after myocardial infarction: Have the rules changed

- with thrombolytic therapy? *J Nucl Cardiol* 1996; **3**:S50-S59
6. *J Am Coll Cardiol* 1995; **33**:573-8
7. **Shaw LJ, Peterson ED.** A meta-analysis of predischARGE risk stratification after acute myocardial infarction with stress electrocardiographic, myocardial perfusion and ventricular imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996; **78**:1327-1337.

Células madre e infarto de miocardio

Stem cells and myocardial infarction

FRANCISCO CUÉLLAR • MEDELLÍN, COLOMBIA

La idea de regeneración tisular no es nueva. Ya desde 1667 se hablaba tímidamente de la transfusión de sangre homologa y heteróloga. Pero es a partir de los años 50 que se inició el desarrollo de trasplantes de órganos sólidos facilitado gracias a las experiencias de previas de Huxley siendo posible el trasplante de riñón en humanos. Ahora en este nuevo siglo se inicia el trasplante de células para regenerar órganos y tejidos y se debate la ética del cambio de paradigmas. La mayoría de nosotros aprendimos que los tejidos, una vez enfermos, no se podían regenerar.

Aparece, pues, en el panorama la noción de plasticidad de las células madre, esto es, células que son capaces de transformarse en tejidos que normalmente no fabrican y una vez injertadas se robustecen y persisten sólidamente.

Si analizamos detalladamente la localización de estas células madre, las de más potencial biológico probablemente sean las que se están en la médula ósea. De ellas se pueden derivar células endoteliales, células sanguíneas, cartílago, hueso, adipocitos, músculo cardiaco, músculo esquelético, células neuronales, piel, células gastrointestinales, timo, células pulmonares epiteliales. De manera que es una célula con muchas capacidades pero también tienen otros colegas de estas células en los diferentes tejidos con capacidades limitadas. Por ejemplo en el cerebro hay células madre cerebrales, pero tienen solamente capacidad de diferenciarse en células neuronales, mucho menos posible en células esqueléticas y menos en células de la sangre

Revisemos someramente qué se ha hecho para trabajar con las células madre o ¿cómo se podría trabajar con clonación - debate mundial - controversia mundial - muchos se rasgan las vestiduras - la oveja Dolly?

La clonación utiliza células madre. ¿Cómo lo hace? Tenemos una célula somática humana, le hacemos una biopsia a esta célula de su núcleo y en un óvulo humano hacemos anidar ese núcleo y lo ponemos a cultivar, entonces tenemos las células embrionarias, esto es debatido si se puede hacer, si es ético, por religión, por derechos humanos; pero acordémonos que sucedía un siglo antes. Entonces estas células embrionarias en el laboratorio se pueden

cultivar y manipular en diferentes líneas porque son totipotenciales, luego si necesitamos células pancreáticas para el tratamiento del paciente que tiene diabetes, que tiene fibrosis quística, enfermedades congénitas o si tenemos un daño renal y necesitamos producir y regenerar riñón o hepatocitos o cardiomiocitos o células hemapo-yéticas, pues lo vamos a hacer sin ningún problema. El problema aquí es que el núcleo es propio y el oocito es de otra persona, está en debate si esta combinación *ex vivo* se puede hacer. Lo importante es pensar en lo siguiente, en Estados Unidos para el año 2010 van a existir dos millones de personas que necesitan un trasplante renal y riñones no se consiguen, eso le va a costar a los Estados Unidos un trillón de dólares mantener a esos dos millones de pacientes, por lo tanto económica y políticamente es necesario desarrollar y concertar y creer que ésta puede ser una solución para estos pacientes.

Hablemos de la célula *stem* o de la célula madre hematológica, se origina en el embrión en la segunda o tercera semana en el saco vitelino y esta célula en las doce primeras semanas cuando se forma el feto migra al soma del feto para producir hígado, aorta y bazo dando así origen a las primeras células de órganos importantes. Partimos de una sola célula y cuando llegamos a adultos tenemos trillones de células, de manera que la capacidad reproductiva y la capacidad de diferenciación de esta célula es absolutamente tremenda e impredecible, excitante y emocionante. Un blastocisto en las primeras dos semanas presenta la capa externa que va a formar la placenta y la capa interna son las células embrionarias, estas células se van a dividir y van a dar lugar en el saco vitelino a la aorta, al hígado, al bazo, al tejido neural, a la piel. Pero lo extraordinario es que estas células crecen y aparece el hemagoblasto capaz, con diferentes estímulos que están en investigación, de producir inesperadamente endotelio y capilares si encuentran el lugar correcto y si encuentran los estímulos para hacerlo,

Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi: Sección de Hematología Adultos. Universidad de Antioquia - HUSVP. Medellín, Colombia

entonces lo maravilloso de esta célula y lo plástico de esta célula y la plasticidad es que nosotros esperamos que produzca sangre y tejido linfóide pero también es capaz de producir capilares y endotelio. Si el blastocisto se deja que siga su curso pues va a formar un feto y posteriormente vendrá un ser humano dando origen al endodermo, ectodermo y mesodermo con los diferentes tejidos y órganos. Lo que sucede normalmente cuando estas células se toman y se cultivan *in vitro* es el crecimiento de células mesenquimales con una capacidad de diferenciación y de mantenimiento indefinido de líneas celulares.

¿Cómo se vería el hacer estas cosas?

Aquí tenemos un blastocisto de un ratón negro, la capa interna de células la sacamos, dejamos la capa externa, esa capa interna de células, la embrionica, las cultivamos y las enganchamos en la capa externa de un ratón blanco, y dejamos que nazca el ratón de una hembra, obtenemos ahora un ratón quimérico con parches blancos y con parches negros, éste sería el experimento de laboratorio cuando combinamos esta técnica de cultivo de células embrionicas.

Pero aquí en Colombia en la Universidad de Antioquia no tenemos la capacidad de desarrollar o estamos buscando la capacidad de desarrollar mejor estas técnicas del cultivo de embriones y va a ser la medicina del futuro. Lo que nosotros sí podemos hacer ahora es manipular la célula hematológica, la *stem cell* hematológica, lo venimos haciendo hace más de 30 años con los trasplantes de médula ósea, de sangre y de cordón umbilical, nosotros extraemos en las cantidades que queremos esta célula de la cresta ilíaca postero superior izquierda, la podemos concentrar, mantener hasta por nueve días a cuatro grados centígrados y utilizarla para rescatar pacientes hematológicos con cánceres agresivos, con leucemias que han recaído, para tratar defectos genéticos, defectos congénitos de la hemoglobina. Eso lo venimos haciendo y no tenemos ningún problema. Pero lo maravilloso es que esta célula también sirve para regenerar tejidos y voy a mostrar más adelante lo que hacemos en Medellín.

De esta célula madre hematológica hay dos clases en la médula ósea, una que fabrica sangre y ya la conocemos produciendo los glóbulos rojos, los neutrófilos, los megacariocitos que luego harán las plaquetas, y también producen el sistema inmune, las células B, células T y las NK. Además de esta célula madre hematológica, en la médula ósea hay células mesenquimales con capacidad infinita de reproducción, con capacidad de diferenciación y en cultivo han demostrado que pueden producir osteoblastos, adipocitos, endotelio y capilares, en músculo cardíaco, en células neurales. En la médula ósea también tenemos nuestras propias células que pueden servir para los fines que estamos discutiendo. Entonces esta célula hematológica pluripotencial, mesenquimal con características más o menos definidas desde el punto de vista mareaje

tiene la capacidad de producir ectodermo, endodermo y mesodermo.

¿Qué experiencia tengo en este sentido?

Hace tres años trasplantamos a un niño con sangre de cordón umbilical, el primer trasplante que hacíamos en Colombia, ese niño tiene adrenoleucodistrofia avanzada, una enfermedad que compromete la sustancia blanca y la corteza adrenal, las condiciones del paciente eran lamentables tanto del punto de vista físico como neurológico e inclusive estaba ciego; hicimos el trasplante y notamos en estos tres años que en este niño la enfermedad se detuvo, siendo como es, una enfermedad irremediamente mortal. No se puede vivir con adrenoleucodistrofia campanamente en la casa así tenga el cuidado de los padres y los médicos. Este niño se estabilizó, comenzó a recuperar estado físico y lo más sorprendente de todo es que volvió a ver después de que estaba ciego, las pruebas funcionales del nervio óptico; las imágenes del nervio óptico era atrofia. Tres años después este niño ha cambiado, comienza a ver en una forma periférica, entonces lo que nos está diciendo este niño y lo que nos está enseñando, a pesar de que lo trasplantamos en condiciones deplorables, es que tenemos que seguir dando saltos y adelantarnos y no esperar que los niños y los pacientes lleguen a estados terminales, irrescatables, sino intervenirlos cuando es el tiempo. Entonces la plasticidad de la célula hematopoyética consiste en que puede producir cosas que nadie esperaba porque lo que esperamos es sangre y no cardiomiocitos, ni músculo esquelético ni células endoteliales, ni neuronas, esto es la plasticidad.

Recientemente en París se publicó que las células mesenquimales de la médula ósea son capaces de restaurar los tejidos dañados por la irradiación, la belleza de esto o la paradoja consiste es que usted simplemente saca unas células, las aplica y a los quince o veinte días está diciendo que los tejidos afectados por la irradiación se regeneran. Regresamos a la magia de Alexis Carrel de hace un siglo, repitimos la historia.

Es también extraordinario que la célula tallo hematológica y mesenquimal hematológica son capaces de hacer crecer neuronas en los seres. La doctora Georgia Vogelsan es una apasionada del trasplante de médula ósea y es una de las personas que más ha producido para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped, común en los pacientes trasplantados. Se dedicó a buscar las autopsias de los pacientes trasplantados que morían. En Estados Unidos es muy común que guarden tejidos para investigar los cerebros de las mujeres trasplantadas con donante hombre y ver dónde y cuál cromosoma tienen ahora sus neuronas. Y fue detectado el cromosoma Y, es decir, que ese trasplante hematológico a esa persona le había hecho cambiar el cariotipo de su cerebro, ya no era XX sino XY. Lo mismo ha pasado en el hígado y en el corazón.

¿Qué estamos haciendo nosotros en Colombia ?

El doctor Donald Orlyc en el año de 1998-99 publicó en la revista *Nature* el artículo "Las células de la médula ósea son capaces de regenerar miocardio infartado". El experimentalmente tomó ratones, les produjo un infarto y acto seguido les inyectó cerca al infarto células de la médula ósea de los mismos ratones. ¿Cómo lo hizo? La zona infartada fueron en estas dos flechas y en periféricos les inyectó células hematológicas de la médula ósea marcadas, coloreadas con verde y vio qué pasaba, lo siguió con fotografía y se encontró que la parte verde desaparecía y volvía a regenerar no solamente músculo sino que también se irrigaban. Se demostró *in vivo* en el ratón que las células hematológicas de la médula ósea eran capaces de producir nuevo miocardio y nuevos vasos. Todo el mundo corrió a tratar los pacientes con infarto de miocardio con inyecciones de células madre de la médula ósea en la zona infartada. Cuando al corazón le da un infarto queda una zona muerta que puede ser pequeña o puede ser muy grande, esta área secreta sustancias quemoquinas que van a la médula ósea y la médula ósea del humano empieza a enviarle al corazón células madres mesenquimatosas para su regeneración, pero no se regenera ¿por qué? Porque está infartado, está colapsado, no son capaces de entrar al sitio de la injuria, entonces no se recupera el miocardio en el ciento por ciento. Se sabe que los pacientes con infarto que no se mueren recuperan algo y ese algo seguramente es debido a células madre que pudieron, en poca cantidad, penetrar al sitio del infarto. Entonces lo que hay que hacer es inyectar directamente en el músculo de células *stem* CD 34 que se obtienen en el laboratorio.

Nosotros desde hace un año y medio venimos preparando este salto; primero que todo necesitábamos convencer a nuestros colegas de que esto era posible, porque estábamos hablando de células y ver una célula hematológica es bien difícil, era un cuento bastante complicado; sin embargo, hubo gente que creyó y después de convencer a las EPS nos aprobaron el primer trasplante como única medida para salvarle la vida a un paciente porque no había nada más que hacerle sino un trasplante de corazón con las consecuencias que tiene, la inmunodeficiencia por los inmunosupresores de por vida, pérdida del injerto, infecciones, micosis,

muerte. Primer paciente de 50 años y el segundo es un hombre de 23 años. Aquí están los resultados. Estos pacientes estaban mal; en primer lugar tenían una fracción de eyección de 36 y lo normal es por encima de 60. Este paciente de 23 años con una fracción de 26 después de ser un nadador, para qué le serviría vivir así, este otro con una fracción de eyección de 40 y este de 36, esto en términos reales significa que el paciente no puede caminar más de dos cuadras porque ya tiene angina o está desarrollando falla cardíaca. Para aumentar el número de células madre en la médula ósea, le suministramos subcutáneamente, Filgrastim durante cinco días. Este medicamento es de uso corriente en la práctica clínica en los pacientes neutropénicos porque estimula la médula ósea, hace que la célula madre se multiplique por un factor de 100 o 1.000 y la recogemos cinco días después por una punción en la cresta iliaca posterior. A cada paciente le aislamos en promedio unos veinte millones de células CD34 (células madre) y se las aplicamos perinfarto vía percutánea a través de cateterismo o por cirugía abierta en uno de los casos y vimos dos meses después que la fracción de eyección había pasado de 36 a 43, de 26 a 40, de 40 a 55, y de 36 a 55. ¿Qué quiere decir esto en términos prácticos? Que los pacientes en términos de actividad física han retornado a la normalidad. El futuro a seguir es la aplicación de esta forma de tratamiento a los pacientes con enfermedad vascular arterial y el cultivo de células humanas para buscar drogas a nivel celular, hacer terapia celular, tratar de corregir enfermedades del sistema nervioso central.

Este trabajo va a continuar y está garantizado porque siempre vamos a tener pacientes, el hospital ya va para el centenario y la Universidad de Antioquia 200 años.

Referencias

1. Moore MAS. Putting the neo into neoangiogenesis. *J Clin Invest* 2000;109:313-315.
2. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, et al. Autologous Bone Marrow Stem Cells Transplantation for Myocardial Regeneration. *Lancet* 2003; 361: 45-46.
3. Laskhmiopathy U, Verfaillie C. Stem cell plasticity. *Blood Reviews* 2004.
4. Grove J, Bruscia E, Kruse D. Plasticity of bone marrow-derived stem cells. *Stem Cells* 2004; 22: 487-500.
5. Orlic D, Hill J, Arai A. Stem Cells for Myocardial Regeneration. *Circ Res* 2002; 91: 1092-1102.
6. Cuellar-Ambrosi, Senior JM, Velasquez O, Velasquez-Lopera M, et al. Bone Marrow Stem Cells for Myocardial Infarction. *ASH* 2004.