

Expertos Invitados

CONTROL DE LOS VIRUS HTLV I /II EN BANCOS DE SANGRE DE ARGENTINA: EL DILEMA CONTINUA



Autor:

Sandra Verónica Gallego

Columnista Experta de SIIC

Bióloga y Doctora en Ciencias Biológicas, especializada en Virología. Profesora Adjunta D/E, Jefe del Laboratorio de Virus Linfotrópicos Humanos, Instituto de Virología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba

Institución:

Instituto de Virología "Dr J M Vanella", Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Los virus linfotrópicos a células T del humano tipo I (HTLV-I) y tipo II (HTLV-II) son los virus prototipo de la familia Retroviridae. El HTLV-I es el agente etiológico de la leucemia/linfoma a células T del adulto y de la paraparesia espástica tropical (PST) o mileopatía asociada al HTLV-I (HAM), un síndrome neurológico crónico demielinizante.¹⁻³ Además, se ha demostrado que el HTLV-I está asociado a otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes, tales como artropatía inflamatoria crónica y síndrome de Sjögrens, polimiositis, uveítis, alveolitis y dermatitis infecciosa.⁴ Si bien el papel del HTLV-II como agente oncogénico no está todavía esclarecido, hay suficiente evidencia de que el virus produce también un cuadro neurológico similar a la PST.^{5,6}

Una de las principales vías de transmisión de estos virus es la parenteral, a través de la transfusión de sangre infectada. Se ha descrito que 20% a 63% de los receptores de componentes celulares de sangre infectada contraen la infección.⁷ Además, un informe da cuenta del rápido desarrollo de mielopatía degenerativa luego de una transfusión de sangre infectada.⁸

Los componentes no-celulares de la sangre, tales como el plasma, no han sido asociados con la transmisión del virus; sin embargo, algunos estudios en animales de laboratorio han demostrado que el HTLV-I puede ser transmitido vía suero libre de células.⁹ Estos resultados sugieren que la transmisión del HTLV-I es posible a través del plasma de individuos infectados.¹⁰

Estudios seroepidemiológicos realizados en Argentina han descrito altas prevalencias de infección por HTLV-I/II en los bancos de sangre de las provincias del norte del país (Jujuy 1%, Salta 0.7%, Formosa 0.6%)¹¹⁻¹⁵ y prevalencias más bajas en las provincias del centro de Argentina (1%).¹⁶⁻¹⁸ Si bien se desconoce la situación epidemiológica de la mayoría de las provincias, los datos con los que se cuenta hasta ahora indican que hay al menos dos regiones diferentes en el país: una región de alta endemicidad para HTLV-I/II en el norte, y otra región de baja endemicidad en el centro.

Los primeros estudios epidemiológicos que realizamos en Córdoba con el objeto de evaluar la circulación de los virus HTLV-I y HTLV-II en los bancos de sangre regionales fueron llevados a cabo en el Banco de Sangre de la Universidad Nacional de Córdoba durante el período 1996-1997. Encontramos 14 donantes de sangre infectados en 5 476 donantes estudiados, lo que determinó una prevalencia para HTLV-I/II de 0.26%.¹⁹ Todas las muestras, excepto una, fueron tipificadas como HTLV-I. Los donantes infectados eran hombres con edades entre 27 y 53 años; 2 eran originarios de Salta y

Perú (regiones de alta endemicidad para HTLV-I) y los demás habían nacido en la provincia de Córdoba. De las encuestas epidemiológicas realizadas surgió que uno de los donantes tenía antecedentes de uso de drogas endovenosas; sin embargo, en la mayoría de los donantes infectados no se pudieron determinar los factores de riesgo para la infección. Dos de los donantes infectados habían nacido en zonas de alta endemicidad para el HTLV-I (provincia de Jujuy, Argentina, y Perú). Así, el componente étnico aborigen sería el principal factor de riesgo para la infección en estos individuos. Esto último es concordante con lo observado por otros autores.²⁰ Este estudio constituyó la primera descripción de la presencia del virus HTLV-I en las poblaciones de bajo riesgo en una provincia mediterránea de Argentina.

En el año 2000 se realizó un estudio en el cual se incorporaron muestras de sangre de donantes de diferentes bancos de sangre de la provincia de Córdoba. Se realizó el rastreo de anticuerpos para HTLV-I/II en 7 897 donantes (7 143 de bancos de sangre de la ciudad de Córdoba, 330 de un banco de sangre de la ciudad de Río Cuarto, Córdoba, y 424 de las ciudades de Colonia Caroya y Jesús María, Córdoba). Sesenta y nueve de las 7 897 muestras fueron reactivas por las técnicas del rastreo y 3 de ellas fueron confirmadas como HTLV-I por inmunofluorescencia indirecta «in house» y western blot. Así, la seroprevalencia para HTLV-I fue de 0.038%. Si bien esta prevalencia fue menor que la encontrada en el año 1997, los resultados corroboraron que el virus HTLV-I circulaba en los bancos de sangre regionales. En ese mismo año, en el Banco de Sangre de la Universidad Nacional de Córdoba fueron detectados dos donantes infectados con HTLV-I en 3 432 donantes (0.06%),²¹ mientras que en todo el año, en el mismo banco de sangre, ningún donante resultó reactivo para HIV. Esto último indica que las encuestas de autoexclusión permiten reducir el riesgo de donación por parte de los individuos infectados con HIV, pero que no serían adecuadas (tal como están diseñadas actualmente) para evitar la donación de los individuos infectados con HTLV. Este riesgo, además, se potencia por las campañas continuas que se llevan adelante en la ciudad de Córdoba para estimular la donación de sangre por parte de los estudiantes universitarios, de los cuales gran porcentaje proviene de las zonas de Argentina con alta endemicidad para HTLV-I.

En otras regiones del mundo con baja endemicidad para HTLV-I/II, las seroprevalencias en los bancos de sangre están en un rango que va desde 0.005% a 0.046%.²²⁻²⁴ Si bien la prevalencia de HTLV-I/II en estas regiones es baja, la sola presencia del virus en la población de bajo riesgo junto con la eficiente transmisión del virus por transfusión sanguínea^{7,8} han determinado que las autoridades de salud de estos países dispongan iniciar el control obligatorio de HTLV-I/II en los bancos de sangre.

Esto fue implementado primero en Japón, luego en EE.UU., Canadá, Australia, varios países de Europa, Brasil y recientemente Uruguay. En Argentina existe suficiente evidencia de la circulación de los virus HTLV-I/II en poblaciones de donantes de sangre,^{11-17,19} pero el control de estos virus no se realiza aún en la mayoría de las provincias porque no es obligatorio por ley para los bancos de sangre en nuestro país. Sin embargo, la determinación de anticuerpos para HTLV es recomendada por las *Normas de Medicina Transfusional de la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología (AAHI)*, 5ta edición, 1997.²⁵

Hay actualmente suficiente evidencia de la presencia de los virus HTLV-I y HTLV-II en los bancos de sangre de nuestro país. Es por ello que consideramos que el control de HTLV-I/II en los bancos de sangre debe implementarse en forma rutinaria y obligatoria con el fin de reducir el riesgo de transmisión viral por vía sanguínea. Además, los resultados de nuestros estudios son concordantes con los de otros autores en Argentina¹⁷ e indican que la detección de HIV que se realiza en forma sistemática en los donantes no sería un marcador subrogante de la infección por HTLV, ya que no es frecuente encontrar donantes de sangre coinfectados con ambos retrovirus. En Argentina, entre los factores que influyen en la calidad de la sangre, el tamizaje de marcadores de infección para diferentes agentes infecciosos en donantes de sangre tiene mucha importancia, ya que las donaciones altruistas de repetición son la excepción y la mayor parte son donantes de primera vez.²⁶ En estos últimos, la prevalencia de enfermedades infecciosas es mayor.²⁷

La evidencia de que el virus HTLV-I estaba circulando en los bancos de sangre de Córdoba, y las recomendaciones de las Normas de Medicina Transfusional de la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología determinaron que algunos bancos de sangre de la provincia implementaran el tamizaje sistemático de anticuerpos para HTLV-I/II. Sin embargo, actualmente, algunos bancos de sangre de la región continúan sin realizar tal determinación. Desde que se implementó el rastreo sistemático de HTLV-I/II en el banco de sangre de la Universidad Nacional de Córdoba, se estableció un convenio entre dicha Institución y nuestro laboratorio para realizar los tests de confirmación a todos los donantes de sangre que resultaran reactivos en dicho banco de sangre. Así, cuando se detecta a un donante reactivo por las técnicas de tamizaje, se lo cita al banco de sangre para obtener una segunda muestra de sangre y llevar a cabo las técnicas confirmatorias. Además, se lo somete a un interrogatorio en el cual se indaga todo lo relacionado con el probable riesgo de infección. En caso de que el donante se confirme como positivo, se le instruye respecto de las consecuencias de ser portador del virus y de las medidas que debe tomar para evitar la transmisión a sus contactos, explicándole claramente las razones por las cuales no debe donar más sangre. Este sistema de trabajo conjunto ha permitido, por un lado, brindar a los donantes información certera y definitiva respecto del diagnóstico de la infección viral, evitando de este modo la ansiedad que genera un resultado reactivo no confirmado; y por otro lado, evitar que los donantes con infección confirmada vuelvan a donar sangre. Lo último adquiere particular importancia si se tiene en cuenta que en muchos bancos de sangre regionales no se realiza aún el tamizaje de HTLV-I/II.

El derecho a la salud comienza antes de estar infectado con un virus potencialmente oncogénico. El derecho a la salud no es algo que pueda postergarse porque mientras exista riesgo de que una sola persona se enferme, deben tomarse las medidas de prevención necesarias. Es posible, por las características patogénicas del virus, que la mayoría de las personas que reciben transfusión de sangre infectada con HTLV-I/II no desarrollen la enfermedad en su vida, pero actuarán como portadores asintomáticos crónicos que favorecen la continuidad de la transmisión y diseminación de estos virus oncogénicos en nuestro país.

BIBLIOGRAFIA

1. Poesz BJ, Rusetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 415 - 419.
2. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 2031-2035.
3. Gessain A, Gout O. Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type I (HTLV -I). *Ann Intern Med* 1992; 117: 933-946.
4. Jacobson S. Cellular immune responses to HTLV -I: Immunopathogenic role in HTLV -I associated neurologic disease. *J Acq Immune Defic Synd and Hum Retrov* 1996; 13: S100- S106.
5. Murphy E. The clinical epidemiology of Human T -lymphotropic virus type II (HTLV -II). *J Acq Immune Defic Synd and Hum Retrov* 1996; 13: S215-S219.
6. Silva E, Otsuky K, Leite A, et al. HTLV -II infection associated with a chronic neurodegenerative disease: clinical and molecular analysis. *J Med Virol* 2002; 66: 253-257.
7. Okachi K, Sato H, Himuna Y. A retrospective study on transmission of adult T -cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. *Vox Sang* 1994; 46: 245 - 253.
8. Gout D, Baulac M, Gessain A, et al. Rapid development of myelopathy after HTLV -I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1990; 322: 383 -388.
9. Yamade I, Isono I, Ishiguro T, et al. Comparative study of human and rabbit cell infection with cell free HTLV -I. *J Med Virol* 1993; 39: 75-79.
10. Rios M, Prince AM, Oliveira MS, et al. The density of RT-PCR positive materials in the plasma of HTLV -I. Infected individuals is consistent with that of cell-free retroviruses ?ME21?. Presented at: Eight International Conference on Human Retrovirology: HTLV; 1997; Rio de Janeiro.
11. Pintado A, Gastaldo S, Mursi S, et al. HTLV -I prevalence in blood banks of Jujuy, North Western Argentina. Eight International Conference on human Retrovirology: HTLV. 1997, Rio de Janeiro, Brasil.

12. Biglione M, Pizarro M, Crespo O, et al. High prevalence of HTLV-I infection in Argentinean blood donors: a new HTLV-I endemic area? *JAIDS* 1999; 20(1):101-102.
 13. Garay M, Ortega M, Guanca P, et al. HTLV-I/II among blood donors and HIV positive patients from Salta, Argentina. 9 th International Conference on Human Retrovirology: HTLV. *JAIDS* 1995; P101: A55.
 14. Rodriguez C, Biglione M, Muracciole D, et al. Seroprevalencia de HTLV-I/II en la ciudad de Formosa. VI Congreso Argentino de Virología. 1999, Buenos Aires, Argentina.
 15. Rodriguez C, Ayala C, Muracciole D, Gastaldello R, Barbas G, Maturano E, Gallego S, Basualdo M. Seroprevalencia de HTLV-I/II en la provincia de Formosa. Año 2001. IX Congreso Argentino de Microbiología. 2001, Buenos Aires, Argentina.
 16. Bouzas MB, Muchinik G, Zapiola I, et al. Prevalence of HTLV -I/II among blood bank donors in Argentina. *J AIDS* 1992; 5(12): 1275-1276.
 17. Blejer JI, Saguier MC, Salomone IJJ, et al. Determination of anti-HTLV-I/II antibodies: experience in 28,897 blood donations in Buenos Aires. *Sangre* 1995; 40: 447 - 451.
 18. Gastaldello R, Fazzola P, Caeiro L, et al. Ausencia de circulación de los virus HTLV -I/II en donantes de sangre de las provincias de Santa Fe y Santiago del Estero. *Rev Arg Microbiol* 2002; 34(2):107-109.
 19. Gallego S, Maturano E, Recalde A, et al. Seroprevalencia de HTLV-I/II y factores de riesgo asociados a la infección en la población de donantes de sangre de Córdoba, Argentina. *Rev Arg Microbiol* 2001; 33:182-186.
 20. Esposto M, Zapiola I, Muchinik G, et al. Epidemiological features of positive HTLV-I/II blood donors from Buenos Aires, Argentina. Eight International Conference on Human Retrovirology: HTLV. 1997, Río de Janeiro, Brasil.
 21. Maturano E, Treviño E, Gastaldello R, et al. Incidencia en el año 2000 de HTLV-I/II en el banco de sangre de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. X Congreso de la Asociación Panamericana de Infectología. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2001; V21; Suppl 2: S53.
 22. Brennan M, Runlaga J, Barbara JAJ, Contreras M, Tedder RS; Garson JA, Tuke PW; Mortimer PP, Mc Alpine L, Tosswill JHC. Prevalence of antibodies to human T -cell leukemia lymphoma in blood donors in North London. *Br Med J* 1993; 318: 1195-1197.
 23. Coste J, Lemaire JM, Barin F, Courooucé AM. HTLV-I/II antibodies in French blood donors. *Lancet* 1990; 335: 1167-1168.
 24. Lee HH, Swanson P, Rosenblatt JD. Relative prevalence and risk factors of HTLV-I and HTLV-II infection in U.S. blood donors. *Lancet* 1991; 337: 1435-1439.
 25. Normas de Medicina Transfusional (5ta ed). AAHI, 1997.
 26. Blejer JL, Carreras Vescio LA, Salamone HJ. Risk of transfusion-transmitted infection. *Medicina* 2002; 62(3): 259-78.
 27. Glynn S, Kleinman S, Schreiber G, et al. Trends in incidence and prevalence of major transfusion-transmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. *JAMA* 2000; 284: 229-35.
-

RESISTENCIA A LA INSULINA, DIABETES MELLITUS E INFLAMACION: SU ASOCIACION CON ENFERMEDAD VASCULAR



Autor:

Joshua Barzilay

Columnista Experto de SIIC

Endocrinólogo, Profesor Adjunto de Medicina, Department of Endocrinology, Emory University School of Medicine

Institucion:

Kaiser Permanente of Georgia and Emory University School of Medicine, Tucker, Georgia, EE.UU.

Hacia fines de la década del noventa surgió un nuevo paradigma para la comprensión de la diabetes mellitus (DM) y de la resistencia a la insulina (RI). Este modelo considera ambos estados como situaciones inflamatorias. Además, ofrece un nuevo marco para explicar la fuerte asociación de la DM y la RI con la enfermedad vascular, con lo cual se abre la posibilidad de generar nuevas opciones de tratamiento.

Esta revisión se divide en tres partes. Primero, describiré los estudios que llevan a la idea de que la DM y la RI son patologías inflamatorias. En segundo lugar analizaré como la inflamación relaciona la DM, la RI, la arteriosclerosis y la enfermedad microvascular. Comento además, el papel de la dieta occidental como posible causa de inflamación. Por último, discuto las consecuencias de este nuevo modelo en el tratamiento de la enfermedad.

Diabetes como una enfermedad inflamatoria

En la década del ochenta se reconoció que la arteriosclerosis es un proceso inflamatorio y que el endotelio interviene en forma crucial en este estado.^{1,2} En general, el endotelio participa en forma central en la homeostasis vascular³ a través de varios mecanismos. Primero, libera factores vasodilatadores y vasoconstrictores con la finalidad de mantener el tono vascular y la fluidez de la sangre. El óxido nítrico (NO) es uno de los vasodilatadores más importantes, liberado por el endotelio. El endotelio también regula la homeostasis mediante su participación en la trombosis y fibrinólisis. Finalmente, el endotelio interviene activamente en la inflamación. Recluta glóbulos blancos en los sitios de lesión mediante la producción de moléculas de adhesión que permiten que dichas células se adhieran a su superficie y por la secreción de citoquinas. La disfunción del endotelio (DE) surge como consecuencia de un estado de desequilibrio entre estas múltiples funciones. La DE se asocia con vasoconstricción, adherencia de leucocitos, activación de plaquetas, trombosis, alteración de la coagulación e inflamación vascular. La infiltración de monocitos y macrófagos en la íntima y media origina las primeras lesiones en el proceso de la aterosclerosis. La liberación sostenida de factores de crecimiento y de marcadores de inflamación juega un papel muy importante en el desarrollo y ruptura de las placas de aterosclerosis.

Coincidentemente con la idea de que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio, en la década del noventa se descubrieron otros hechos importantes. En primer lugar, se comprendió que la obesidad, especialmente la adiposidad central abdominal, se asocia con la secreción de citoquinas inflamatorias y proteínas,^{4,6} entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la leptina, la adiponectina y la interleuquina (IL) 6. En respuesta a niveles altos de IL-6 se estimula la expresión del gen de la proteína C reactiva (PCR). La PCR es miembro de una familia de proteínas denominadas reactantes de fase aguda, cuyos niveles aumentan en respuesta a la inflamación. En segundo lugar, se hizo evidente que los factores de la coagulación tienen participación importante en la respuesta inflamatoria^{7,8} y que dichos factores también son reactantes de fase aguda. Finalmente, la investigación experimental demostró que las citoquinas afectan la sensibilidad a la insulina. Por ejemplo, el TNF- α genera un estado de RI al reducir la autofosforilación del receptor de insulina y los transportadores GLUT-4 en las células musculares, con lo cual se compromete la captación de glucosa por estas células.⁹⁻¹³ En virtud de toda esta nueva información, fue lógico preguntarse por ese entonces si la DM también se asociaría con inflamación. La mayoría de los pacientes adultos con DM tiene sobrepeso, muchos tienen elevación de los factores de coagulación y muchos presentan o tienen aterosclerosis. Además, la mayor parte de los adultos con diabetes tiene, por

definición, RI. John Pickup (en Londres, Reino Unido) fue el primero en evaluar la asociación entre la DM y la inflamación. Demostró que los individuos con RI tienen niveles altos de proteínas inflamatorias respecto de los sujetos sin RI. La diferencia es aún más notoria en pacientes con enfermedad cardiovascular.^{14,15} Luego de las observaciones del doctor Pickup, varios grupos de investigación expandieron los hallazgos iniciales. No tardó en demostrarse que los enfermos con IR/DM tenían alta concentración de PCR,^{16,17} del inhibidor-1 del activador de plasminógeno,^{18,19} de factor VII¹⁸ así como también mayor recuento de leucocitos^{20,21} y nivel elevado de TNF- α ^{22,23} en comparación con los enfermos sin RI/DM. Los estudios en parientes de pacientes diabéticos sin diabetes también revelaron mayor nivel de factores inflamatorios respecto de los sujetos sin parientes diabéticos.^{18,23} En forma global, estos resultados sugieren que los individuos con diabetes y con RI tienen niveles de proteínas inflamatorias en sangre por encima de lo normal.

La prueba más firme de la asociación entre DM, RI e inflamación surgió, sin embargo, a partir de estudios prospectivos. El primero de ellos, *Atherosclerosis Risk in Community Study*, en 1999,²⁴ mostró que el riesgo de DM al cabo de 7 años de seguimiento era el doble en pacientes con mayor número de leucocitos respecto de individuos con bajo recuento de glóbulos blancos. Un estudio en mujeres reveló que la incidencia de DM podía anticiparse por los niveles de PCR y de IL-6.²⁵ Por su parte, un estudio de mi autoría, en adultos de 65 años o más, demostró que la PCR predecía la incidencia de DM.²⁶ Desde entonces se publicaron otros estudios adicionales que mostraron que los niveles de marcadores inflamatorios, tales como el recuento de glóbulos blancos, PAI-1, PCR y gammaglobulinas, predicen DM.²⁷⁻³⁶ Esta relación se observa en personas jóvenes y de mayor edad, en sujetos no blancos, en americanos, europeos y mejicanos. Los hallazgos sugieren firmemente que la inflamación interviene en forma crucial en la patogénesis de la DM.

Resistencia a la insulina, diabetes mellitus, inflamación y enfermedad vascular

Una vez establecido que la RI/DM tiene un componente inflamatorio surgió el interrogante acerca del papel de la inflamación en las complicaciones de la DM y, en particular, acerca de su participación en la aparición de DE y la posibilidad de que la inflamación sea el factor de conexión entre estos estados. El primero en sugerir que esto realmente era así fue John Yudkin (Londres, Reino Unido), quien encontró niveles altos de PAI-1, un marcador de DE, en personas con DM respecto de aquellas sin DM.^{37,38} Un trabajo posterior reveló que otros marcadores de DE, como la fibronectina y el factor von Willebrand, se relacionan con mediciones de RI.³⁹ En otras palabras, la RI y los indicadores de DE aparecen agrupados.

Varios estudios posteriores evaluaron la relación entre la RI y la DE. En una investigación en adultos sanos sin DM o hipertensión, Gerald Reaven (de la Universidad de Stanford) demostró que el nivel de moléculas de adhesión solubles -un marcador de DE- está aumentado en relación directa con la RI.⁴⁰ Luego mostró que la concentración de dimetilarginina asimétrica (ADMA) -un inhibidor de la sintetasa de NO (NOS)- se correlaciona con la RI.⁴¹ La ADMA disminuye la actividad de la NOS endotelial y, en definitiva, es causa de alteración de la vasodilatación. En un trabajo con individuos de edad avanzada sin DM conocida, la mayor concentración de insulina (marcador de RI) se asoció con el nivel de la forma soluble de la molécula de adhesión intercelular.⁴²

Un mecanismo por el cual la RI puede iniciar o aumentar la DE es mediante la PCR. Cuando las partículas de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) son opsonizadas por la PCR, son mejor captadas por los macrófagos, que se transforman en células espumosas en el espacio subendotelial.⁴³ Las partículas de LDLc aumentan las proteínas que inducen mayor producción de ADMA.⁴⁴ La PCR también estimula a los macrófagos para producir factor tisular y activar el complemento en las placas de ateroma.⁴⁵ Finalmente, la PCR aumenta la producción de moléculas de adhesión por parte de las células endoteliales, fenómeno que contribuye con la mayor adhesión de los leucocitos a las paredes de los vasos.⁴⁶

Un segundo mecanismo por el cual la RI puede ocasionar DE es a través de la liberación de ácidos grasos proinflamatorios a partir del tejido adiposo. Los individuos con RI tienen elevación sanguínea de ácidos grasos libres.⁴⁷ Estos activan la proteínquinasa C, que inhibe la producción de la fosfatidilinositol-3-quinasa.

⁴⁸ La última está involucrada en la producción de NOS.

En un tercer mecanismo intervendría la mayor producción de radicales libres. Los radicales libres, moléculas con electrones no pareados, son útiles en muchos procesos celulares que generan energía y nos protegen al atacar virus y bacterias. Cuando se producen en exceso, estos radicales libres secuestran electrones (u oxidan) y dañan las proteínas, grasas y ADN, con lo cual ocasionan lesión celular. Los radicales libres oxidan las partículas de LDLc y las tornan tóxicas para el endotelio. El endotelio es especialmente vulnerable, ya que está en contacto con la sangre y los tejidos y porque tiene contacto directo con los radicales libres circulantes. Diversos estudios muestran que las personas con RI y DM tienen radicales libres en exceso y deficiencia de antioxidantes. El grupo de Gerald Reaven estableció que los individuos no diabéticos con RI tienen mayor oxidación y que este fenómeno se relaciona con el riesgo de adquirir DM.⁴⁹ Hasta aquí he analizado la asociación de inflamación y enfermedad de grandes vasos en pacientes con RI/DM. ¿Qué pasa a nivel de la microvasculatura? Un análisis preliminar del *Cardiovascular Health Study* (aún no publicado) muestra que la microalbuminuria (MAL) -pasaje de pequeñas cantidades de proteínas en orina- se relaciona con marcadores de inflamación. En participantes con DM, un nivel alto de leucocitos se asocia con MAL. Por su parte, en pacientes sin diabetes y sin hipertensión, la MAL se asocia con la concentración de PCR. Estos hallazgos sugieren que la MAL (un estado que se asocia con mayor riesgo de enfermedad coronaria) es una situación inflamatoria, por un mecanismo incierto. Una posibilidad es que la inflamación induzca la producción de IL-6 por el endotelio que, en definitiva, conduce a cambios en la organización de la matriz extracelular del subendotelio e hiperpermeabilidad.⁵⁰

Estilo de vida: dieta y ejercicio

Hasta ahora se ha discutido la interacción entre inflamación, RI/DM y enfermedad vascular.

Sin embargo, no se analizó el origen de la inflamación. ¿Es la inflamación consecuencia de la obesidad que se asocia con RI/DM o se produce por la aterosclerosis que luego exacerba la RI? Una tercera posibilidad es que exista otro factor común a la RI/DM y la aterosclerosis.

No hay por el momento respuestas categóricas para estos interrogantes. En cualquier modelo existe una asociación bidireccional entre la RI/DM y la aterosclerosis. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que otro factor, común a ambos estados, también interviene de manera importante. Este factor es el estilo de vida occidental, caracterizado por escasa actividad física y una dieta con elevada cantidad de grasas y calorías.

Este estilo de vida es responsable del incremento de la circunferencia de la cintura en países en desarrollo y desarrollados y, en consecuencia, del aumento de la prevalencia de RI/DM.

Asimismo, explican el incremento en la frecuencia de enfermedad cardiovascular. Este es un tema amplio; comentaré aquellos aspectos más importantes que tienen participación decisiva en inflamación, RI y DM.

En relación con la alimentación, los individuos que consumen la dieta occidental, que incluye carnes rojas y procesadas, productos lácteos con gran cantidad de grasa, frituras y granos refinados, dulces, postres, bebidas con un elevado contenido en azúcar y otros carbohidratos que se absorben rápidamente y que tienen un elevado índice glucémico (rápidamente absorbidos y digeridos), tienen mucho más riesgo de presentar RI/DM en comparación con quienes ingieren vegetales, pescado y ave, más fibra, más proteína y carbohidratos de absorción más lenta, menos refinados y con bajo índice glucémico.

⁵¹ Una explicación para esta diferencia es que la dieta occidental se asocia con inflamación. Por ejemplo, Jarvi y colaboradores, en un estudio aleatorizado transversal en pacientes con diabetes tipo 2, compararon dietas con diferente índice glucémico (IG) durante dos períodos consecutivos de 24 días.⁵² La composición de los macronutrientes y el tipo y cantidad de fibra de la dieta fueron idénticos. Durante el estudio los participantes llevaron libremente su estilo de vida. Las dietas sólo diferían en el IG, el cual era moderado. Luego de 24 días, la actividad del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) se normalizó en los individuos que ingirieron una dieta con bajo IG pero se mantuvo sin cambios en los sujetos con un IG elevado. La concentración plasmática de glucosa e insulina descendió en 30% en los sujetos que ingirieron la dieta

con un bajo IG. Otra investigación en adultos de mediana edad mostró que la alimentación con elevado IG se asocia con elevación del nivel sérico de PCR.⁵³

La prevalencia aumentada de RI/DM es paralela a los cambios en el tipo de ácidos grasos consumidos.^{54,55} El mayor consumo de ácidos grasos n-6 (como grasa de pescado, carne de caza y hojas) fue reemplazado por el consumo de aceites de semillas ricas en ácido linoleico. Las modificaciones en la ganadería y en la crianza de aves también alteró el contenido de n-6 de las proteínas animales consumidas.⁵⁶ Este desequilibrio se asocia con elevado contenido de eicosanoides derivados del ácido araquidónico (AA), como tromboxano A2 y leucotrienos, y con la producción de mediadores inflamatorios como citoquinas e interleuquinas.^{57,58}

La falta de ejercicio se asocia con mayor depósito de grasa visceral,⁵⁹ la cual se asocia con mayor producción de IL-6 y TNF- α , reguladores claves de la respuesta inflamatoria. Los luchadores japoneses son un buen ejemplo de cómo el ejercicio puede compensar los efectos dañinos de la obesidad. Los luchadores competitivos tienen la mayor parte de la grasa abdominal en forma subcutánea con relativamente poca cantidad de grasa en vísceras. Son capaces de mantener la sensibilidad a la insulina hasta que se retiran del deporte, momento en el cual comienzan a tener grandes cantidades de grasa visceral con mayor riesgo de RI/DM y de enfermedad cardiovascular.⁶⁰

Inflamación y tratamiento de la DM

Hemos visto que la inflamación se asocia con RI/DM y que interviene de manera importante en las complicaciones vasculares de la DM. ¿Cuál es la aplicación práctica de estos hechos? Aunque aún en forma precoz, la evidencia preliminar sugiere que la inhibición de la inflamación puede ser eficaz en el tratamiento de la DM y de sus complicaciones.

En modelos murinos de obesidad y de DM, se vio que la aspirina interfiere con la enzima IKK-B que fosforila la IK-B, una proteína cuya intervención es esencial en la inducción de factores proinflamatorios.⁶¹ En estos estudios se comprobó reducción en la concentración plasmática de glucosa y en la resistencia a la insulina inducida por las grasas. En el hombre, dosis altas de aspirina (aproximadamente 7 g por día) mejoran la hiperglucemia en ayunas y posprandial en sujetos con DM.⁶² La reducción de la glucosa se acompaña de descenso del nivel de PCR.

Las tiazolidinonas (TZD), usadas para aumentar la sensibilidad a la insulina, reducen los niveles de citoquinas y la concentración intracelular del factor nuclear KB.⁶³ Se ha postulado que parte de la acción de las TZD que aumenta la sensibilidad a la insulina es a través de su acción antiinflamatoria.

Las estatinas reducen la inflamación y mejoran la función del endotelio.⁶⁴ Además, evitan la activación de monocitos a macrófagos e inhiben la producción de citoquinas, PCR y moléculas de adhesión celular. En el *West of Scotland Coronary Prevention Study* el único factor asociado con disminución en el riesgo de DM fue la asignación a tratamiento con estatinas.⁶⁵

En caso de que la dieta occidental sea responsable de parte de la inflamación que se asocia con RI/DM, su modificación conduciría a menor incidencia de RI/DM. De hecho, los estudios con grasas poliinsaturadas (PUFA) mostraron que el PUFA omega 3, especialmente presente en aceites de pescado, aumenta la producción de NO por parte del endotelio, mejora la relajación endotelial, inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias, disminuye la concentración de colesterol, evita la aterosclerosis y contribuye a evitar el accidente cerebrovascular.⁶⁶ Los suplementos de omega 3 se acompañan de descenso de los marcadores de disfunción endotelial, por ejemplo vWF y antígeno tisular activador del plasminógeno.⁶⁷⁻⁶⁹ Los omega 3 también tienen propiedades antiarrítmicas y la evidencia disponible les otorga cierto papel en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. Los aceites de pescado se asocian con mejoría significativa de la función del endotelio en pequeñas arterias periféricas en pacientes con hipercolesterolemia y DM.^{70,71} Estudios recientes mostraron que la ingesta de aceite de pescado aumenta la estabilidad de las placas de ateroma⁷² y reduce el riesgo de accidente cerebrovascular.⁷³ En virtud de estas observaciones es que las guías dietéticas de la *American Heart Association*⁷⁴ y de otras instituciones⁷⁵ recomiendan el consumo de aceite de pescado.

De manera similar, si la falta de ejercicio se acompaña de mayor inflamación, la recuperación de la actividad física se asociaría con menor nivel de marcadores inflamatorios, tal como lo demuestra la evidencia global. Las investigaciones muestran que el ejercicio (entrenamiento aeróbico y de resistencia) mejora la función endotelial^{76,77} y la sensibilidad a la insulina,⁷⁸ aumenta la lipoproteinlipasa que degrada los triglicéridos,^{79,80} reduce la tendencia a la coagulación⁸⁰ y la secreción de TNF- α y PCR,^{81,82} y disminuye la actividad aterogénica de las células mononucleares de sangre.⁸³ Si bien la evidencia es por ahora preliminar, los estudios apuntan a que las modificaciones saludables en el estilo de vida y ciertas terapias que influyen en el proceso inflamatorio pueden atenuar la RI y evitar o retrasar la aparición de DM. Es probable que, en un futuro cercano, la determinación de marcadores de inflamación se utilice como guía para el tratamiento de enfermos con RI y DM.

BIBLIOGRAFIA

1. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115-26.
2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002 ; 105:1135-43.
3. Verma S, Anderson T. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546 - 49.
4. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282:2131-35.
5. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001; 107: E13.
6. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 1971 - 77.
7. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol.* 2000; 152: 897-907.
8. van der Poll T, de Jonge E, Levi M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 639- 51.
9. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271 - 78.
10. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha and obesity induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665 - 68.
11. Skolnik EY, Marcusohn J. Inhibition of insulin receptor signaling by TNF: potential role in obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996; 7: 162 - 73.
12. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 119 - 25.
13. Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2002; 32, Suppl 3: 24-34.
14. Pickup JC, Mattock MB, Crook MA, Chusney GD, Burt D, Fitzgerald AP. Serum sialic acid concentration and coronary heart disease in NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 1100-3.
15. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia.* 1997 ; 40:1286 - 92.
16. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation.* 2000; 102:42- 47.
17. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Satter N. Low grade inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2453- 55.
18. Mansfield MW, Heywood DM, Grant PJ. Circulating levels of factor VII, fibrinogen, and von Willebrand factor and features of insulin resistance in first-degree relatives of patients with NIDDM. *Circulation.* 1996; 94: 2171-76.

19. Herlihy OM, Barrow BA, Grant PJ, Levy JC. Hyperglycaemic siblings of type II (non-insulin-dependent) diabetic patients have increased PAI-1, central obesity and insulin resistance compared with their paired normoglycaemic siblings. *Diabetologia* 2002; 45: 635 - 41.
20. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. White blood cell count and clustered features of metabolic syndrome in Japanese male office workers. *Occup Med (Lond)* 2002; 52: 213 - 18.
21. Nakanishi N, Sato M, Shirai K, et al. Associations between white blood cell count and features of the metabolic syndrome in Japanese male office workers. *Ind Health* 2002; 40: 273 - 77.
22. Gonzalez F, Thusu K, Abdel-Rahman E, Prabhala A, Tomani M, Dandona P. Elevated serum levels of tumor necrosis factor alpha in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999; 48: 437 - 41.
23. Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, Reneland R, Lithell H. Relation between plasma tumor necrosis factor -alpha and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 1199 - 202.
24. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, Azambuja MI, Tracy RP, Heiss G. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet.* 1999; 353: 1649-52.
25. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001; 286: 327-34.
26. Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, Tracy RP. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Diabetes.* 2001; 50: 2384 - 89.
27. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002; 51: 455-61.
- 28.
- 29.
30. Lindsay RS, Krakoff J, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC. Gamma globulin levels predict type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Diabetes* 2001; 50: 1598 - 1603.
31. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes.* 2002; 51: 1131 - 37.
32. Duncan BB, Schmidt MI, Offenbacher S, Wu KK, Savage PJ, Heiss G. Factor VIII and other hemostasis variables are related to incident diabetes in adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care.* 1999; 22: 767-72.
33. Ford ES. Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 57-64.
34. Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean MEJ, Haffner SM. Prospective study of c-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 2016 - 21.
35. Nakanishi N, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. White blood-cell count and the risk of impaired fasting glucose or type II diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetologia* 2002; 45: 42 - 48.
36. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, O'Reilly DS, Packard CJ, Sattar N. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes.* 2002; 51 : 1596 - 600.
37. Gray RP, Yudkin JS, Patterson DL. Plasminogen activator inhibitor: a risk factor for myocardial infarction in diabetic patients. *Br Heart J* 1993; 69: 228 - 32.
38. Nagi DK, Mohamed Ali V, Jain SK, Walji S, Yudkin JS. Plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity is elevated in Asian and Caucasian subjects with non-insulin-dependent (type 2) diabetes but not in those with impaired glucose tolerance (IGT) or non-diabetic Asians. *Diabet Med* 1996; 13: 59 - 64.
39. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972 - 78.
40. Chen N-G, Holmes M, Reaven GM. Relationship between insulin resistance, soluble adhesion molecules, and mononuclear cell binding in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3485 - 89.

41. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287: 1420 - 26.
42. Hak AE, Pols HA, Stehouwer CD, et al. Markers of inflammation and cellular adhesion molecules in relation to insulin resistance in nondiabetic elderly: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4398-4405.
43. Zwaka TP, Hambach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194- 97.
44. Ito A, Tsao PS, Adimoolan S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999; 99: 3092 - 95.
45. Penn MS, Topol EJ. Tissue factor, the emerging link between inflammation, thrombosis, and vascular remodeling. *Circ Res* 2001; 89: 1-2.
46. Pasceri V, Chang J, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531-34.
47. Hennes MM, O'Shaughnessy IM, Kelly TM, et al. Insulin-resistant lipolysis in abdominally obese hypertensive individuals. *Hypertension*. 1996; 28: 120- 26.
48. Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*. 2000; 49: 1939 - 45.
49. Facchini FS, Humphreys MH, DoNascimento CA, Abbasi F, Reaven GM. Relation between insulin resistance and plasma concentrations of lipid hydroperoxides, carotenoids, and tocopherols. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 776 - 9.
50. Pillarisetti S. Lipoprotein modulation of subendothelial heparan sulfate proteoglycans (perlecan) and atherogenicity. *Trends Cardiovasc Med* 2000; 10: 60 - 65.
51. van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med* 2002; 136: 201- 9.
52. Jarvi A, Karlstrom B, Granfeldt Y, Bjorck I, Asp N-G, Vessby B. Improved glycemic control and lipid profile and normalized fibrinolytic activity on a low-glycemic index diet in Type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 10-18.
53. Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:492-8.
54. Ascherio A, Willett W. Health effects of trans fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1997; 66 (suppl): S1006 - 10.
55. Mensink RPK, Martijn. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Engl J Med* 1990; 323: 439 - 45.
56. Crawford M. Fatty-acid ratios in free-living and domestic animals: possible implications for atheroma. *Lancet* 1968: 1329 - 33.
57. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids* 2001; 36: 1007 - 24.
58. Das UN. Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63: 351 - 62.
59. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41:826-34.
60. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998; 47:699-713.
61. Baeuerle PA, Baltimore D. NF-kappa B: ten years after. *Cell* 1996; 87: 13- 20.
62. Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB, Randhawa PS, Inzucchi S, Shoelson SE, Shulman GI. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2002; 109: 1321 - 6.
63. Ghanim H, Garg R, Aljada A, et al. Suppression of nuclear factor-kappaB and stimulation of inhibitor kappaB by troglitazone: evidence for an anti-inflammatory effect and a potential antiatherosclerotic effect in the obese. *J Clin Endocrinol Metab* 20 01; 86: 1306 - 12.
64. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1451 - 58.

65. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357 - 62.
 66. Harper CR, Jacobson TA. The fats of life: the role of omega-3 fatty acids in the prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2185-92.
 67. Johansen O, Seljeflot I, Hostmark AT, Arnesen H. The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1681-6.
 68. Seljeflot I, Arnesen H, Brude IR, Nenseter MS, Drevon CA, Hjermmann I. Effects of omega-3 fatty acids and/or antioxidants on endothelial cell markers. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 629-35.
 69. De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 213S-23S.
 70. Goode GK, Garcia S, Heagerty AM. Dietary supplementation with marine fish oil improves in vitro small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients: a double-blind placebo-controlled study. *Circulation* 1997; 96: 2802-7.
 71. Abe Y, El-Masri B, Kimball KT, et al. Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 723-31.
 72. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised clinical trial. *Lancet* 2003; 361: 477 - 85.
 73. He K, Merchant A, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, Ascherio A. Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA* 2002; 288: 3130 - 36.
 74. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747 - 57.
 75. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of heart disease. *JAMA* 2002; 288: 2569 - 78.
 76. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, et al. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 860-6.
 77. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105: 804-9.
 78. Perseghin G, Price TB, Petersen KF, et al. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med* 1996; 335: 1357-62.
 79. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol [see comments]. *N Engl J Med* 1998; 339: 12-20.
 80. Buemann B, Tremblay A. Effects of exercise training on abdominal obesity and related metabolic complications. *Sports Med* 1996; 21: 191-212.
 81. Watts NB. Therapies to improve bone mineral density and reduce the risk of fracture: clinical trial results. *J Reprod Med* 2002; 47: 82-92.
 82. Adamopoulos S, Parisis J, Karatzas D, et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 653-63.
 83. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 1999; 281: 1722-7.
-

PAPEL DE LAS BACTERIAS ANAEROBIAS EN LAS INFECCIONES POR PERFORACION CORPORAL CON FINES ESTETICOS



Autor:

Itzhak Brook MD

Columnista Experto de SIIC

Profesor de Pediatría, Departamento de Pediatría, Georgetown University School of Medicine

Institución:

Georgetown University School of Medicine, Washington DC, EE.UU.

El *body piercing* perforación corporal ha ganado popularidad y aceptación social en los últimos años. Con el incremento de la esta práctica, es probable que los profesionales de la salud enfrenten un número creciente de complicaciones asociadas. Estas pueden incluir la transmisión de virus de la hepatitis y bacterias en el momento de la perforación o durante el cuidado de la herida. La aplicación invasiva de adornos como agujas, aros, barras de acero y de otros elementos a través de superficies cutáneas y mucosas permite la penetración de diversos patógenos hacia el tejido subcutáneo. La perforación corporal que penetra en la piel y las membranas mucosas incrementa el riesgo de infecciones locales en los sitios del cuerpo perforado.¹ *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y estreptococos beta hemolíticos del Grupo A (EBHGA) son las bacterias predominantemente aisladas en estas infecciones.²⁻⁴ En estudios previos no se había registrado la recuperación de bacterias anaerobias en este tipo de infecciones. Describimos 3 pacientes que presentaron infecciones por anaerobios en sitios del cuerpo perforados: pezón, ombligo y tabique nasal.⁵

- El *primer paciente*, una adolescente de 15 años con perforaciones en sus pezones y adornos tipo aro colocados 4 semanas atrás, presentó infección en el pezón derecho en el lugar de la perforación. La temperatura de la paciente ascendió a 36.9 °C, la evaluación física fue normal, excepto por la presencia de induración, enrojecimiento y tumefacción de 3x5 cm en el lugar de la perforación adyacente al pezón derecho. El adorno fue retirado, seguido por compresiones tibias tópicas. En el lapso de 48 horas se desarrolló un absceso local, que fue evacuado e irrigado. El pus fue enviado para cultivo de bacterias aerobias y anaerobias. La tinción Gram mostró cocos grampositivos en cadenas. En el cultivo bacteriano se produjo crecimiento importante de *Prevotella intermedia* y *Peptostreptococcus anaerobius*. La infección mejoró y finalmente se resolvió luego del tratamiento oral con 300 mg de clindamicina cada 8 horas durante 10 días. La paciente no continuó con el uso de los adornos y no experimentó recurrencia en 2 años de seguimiento.
- El *segundo paciente*, un adolescente de 16 años que perforó su tabique nasal y lengua con colocación de adornos 3 meses antes, experimentó tumefacción durante 8 días, presentó enrojecimiento y temperatura de 38.3 °C durante 24 horas. El recuento de glóbulos blancos ascendió a 16 000/mm³ (75% neutrófilos, 18% linfocitos, 7 bandas). El paciente tenía 37.8 °C de temperatura, enrojecimiento facial y nasal y tumefacción alrededor del sitio de la perforación nasal. El área afectada estaba dolorosa y eliminaba una secreción purulenta. El resto del examen físico resultó normal. Luego de la desinfección de la mucosa nasal con betadina y alcohol el absceso fue aspirado, con extracción de 2.5 ml de líquido purulento. Los materiales fueron enviados para el cultivo de bacterias aerobias y anaerobias. La tinción gram reveló cocos grampositivos grandes en racimos y cocos grampositivos pequeños en cadenas. Los cultivos mostraron flora bacteriana mixta de *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus micros* y *Prevotella melaninogenica*. La terapia oral con 250 mg de dicloxacilina 4 veces al día y 250 mg de metronidazol 3 veces diarias se extendió durante 14 días. Los síntomas del paciente mejoraron y reolvieron completamente en el lapso de 5 días, sin recurrencia en los 2 años de seguimiento.
- El *tercer paciente*, una adolescente de 17 años que perforó su área umbilical con la colocación de un adorno 3 semanas antes, acudió a la clínica con enrojecimiento, dolor, edema e induración de 3 días de evolución. La temperatura ascendió a 38.2 °C y la

evaluación física fue normal excepto por la presencia de induración, enrojecimiento y tumefacción del área umbilical alrededor del sitio perforado. Presentó además material purulento maloliente que fue utilizado para cultivo de bacterias aerobias y anaerobias. En el cultivo se desarrollaron *Bacteroides fragilis* y *Enterococcus faecalis*. La tinción Gram mostró cocos grampositivos en cadena, bacilos gramnegativos débilmente teñidos y numerosos leucocitos polimorfonucleares. El adorno fue removido, y en el lugar de la infección se aplicaron compresas tópicas con betadina. La paciente recibió 500 mg de amoxicilina clavulánico oral 2 veces diarias por 14 días y la lesión resolvió. En los 18 meses de seguimiento no se produjeron recurrencias.

Describimos por primera vez la recuperación de bacterias anaerobias de lugares del cuerpo perforados como único aislamiento clínico en un paciente, y de bacterias aerobias y anaerobias en los otros 2.⁵ La fuente de estos microorganismos endógenos encontrados en infecciones de pezón, tabique nasal y área umbilical perforados podría corresponder a la flora bacteriana endógena del paciente o de un contacto. Las especies *Peptostreptococcus* y *Prevotella* forman parte de la flora orofaríngea, y han sido recuperadas de abscesos mamarios⁸ y del tabique nasal.⁹ De manera similar, *B. fragilis* así como *Enterococcus* son parte de la flora gastrointestinal,¹⁰ presentes en infecciones umbilicales en neonatos.¹¹ En infecciones por cuerpos extraños se recuperaron especies de *Peptostreptococcus*.¹² Parecería, por lo tanto, que los organismos que residen en las membranas mucosas cercanas a las lesiones predominaron en las infecciones próximas a estas membranas. Estos hallazgos también fueron evidentes en otras infecciones de piel y tejido blando.¹³ Así, *Enterococcus* y *Bacteroides* sp. se recuperaron con mayor frecuencia en lesiones de glúteos y piernas. El origen más verosímil de estos organismos son el recto y vagina, donde normalmente residen.¹⁰ Los estreptococos beta hemolíticos del grupo A, *Prevotella* sp. y *Porphyromonas* sp. productoras de pigmentos, y *Fusobacterium* sp. fueron recuperados con mayor frecuencia en lesiones faciales, de cuello y dedos. Los microorganismos probablemente alcanzaron esas localizaciones desde la cavidad oral, donde integran la flora normal. La recuperación de múltiples microorganismos en estos pacientes ilustra la naturaleza polimicrobiana de las áreas del cuerpo perforadas y la posibilidad de sinergia bacteriana entre los distintos aislamientos microbianos. Diversos estudios documentaron el efecto sinérgico de mezclas de bacterias aerobias y anaerobias en infecciones experimentales.¹⁴ Varias hipótesis se han propuesto para explicar tal sinergia microbiana. Podría ser el resultado de la protección de la fagocitosis y muerte intracelular, producción de factores de crecimiento esenciales o reducción de los potenciales de oxidación-reducción en el tejido del huésped.

Todavía no se determinó el papel patogénico exacto de los gérmenes detectados en sitios del cuerpo perforados e infectados. El aislamiento de organismos aerobios y anaerobios en este tipo de lesiones genera interrogantes respecto de su papel patogénico. Sin embargo, estos agentes son patógenos conocidos en ciertos tipos de infecciones en piel y tejidos blandos. Estas incluyen infecciones en pie diabético, úlceras de decúbito e infecciones de lesiones por mordedura. Por lo tanto, es posible que tengan un papel patogénico en las infecciones asociadas a la perforación corporal.

Las muestras de estas infecciones para cultivo deben ser procesadas para la recuperación de bacterias anaerobias y aerobias.

Es altamente recomendable que las muestras obtenidas a partir de infecciones en áreas del cuerpo perforadas sean cultivadas para bacterias aerobias y anaerobias. Esto asegurará que la cobertura frente a estos microorganismos sea la apropiada ante el empleo de agentes antimicrobianos sistémicos. Para el aislamiento de bacterias anaerobias, las muestras no deben provenir de mucosa ni piel (donde están normalmente presentes), ya que la eventual recuperación no posee significado clínico respecto del potencial papel patológico y los métodos microbiológicos requieren mucho trabajo. Las muestras deben ser extraídas de las heridas luego de la descontaminación energética de la superficie con yodopovidona. Es preferible la aspiración del exudado o pus de la lesión o absceso con aguja y jeringa. Las muestras obtenidas mediante hisopado son inferiores para el aislamiento de bacterias anaerobias debido a los efectos de la exposición al aire, tinción e insuficiencia cuantitativa para cultivo y tinción Gram. El método óptimo para el transporte de las muestras contempla el envío al laboratorio para su procesamiento en 30 minutos. Se han puesto en práctica diversos sistemas de transporte para muestras de hisopado o aspirados anaerobios, útiles en ciertos ámbitos. La elección del sistema

dependerá del costo o convenciencia para el tipo de muestra. Aunque la mayoría de las infecciones producidas en lugares del cuerpo perforados se resuelve con la extracción del adorno y el empleo de terapia tópica,¹ en caso de infecciones graves puede ser necesaria la administración de antimicrobianos sistémicos. Hay que intentar la identificación de los microorganismos causantes con inclusión de anaerobios, ya que muchos de los aislamientos aerobios y anaerobios producen betalactamasa y son resistentes a las penicilinas.¹⁶ Muchos de los antimicrobianos eficaces contra *S aureus*, EBHGA y *P.aeruginosa* no lo son frente a bacterias anaerobias. Los bacilos gramnegativos anaerobios pueden ser resistentes a las penicilinas mediante la producción de betalactamasa.¹³ La presencia de organismos anaerobios resistentes a los antibióticos betalactámicos puede requerir el empleo de antibióticos eficaces contra estas bacterias. Ante la presencia de organismos anaerobios, metronidazol, clindamicina, cloramfenicol, un carbapenem (por ejemplo, imipenem), cefotixina o la combinación de una penicilina y un inhibidor de la betalactamasa son las drogas de elección. En caso de infección por bacterias entéricas gramnegativas, deben adicionarse un aminoglucósido, una quinolona (en adultos) o una cefalosporina de tercera o cuarta generación, y utilizarse agentes antiestafilocócicos si *S. aureus* está presente. Los agentes antimicrobianos, especialmente cuando son empleados sin drenaje quirúrgico, deben ser administrados por un período mínimo de 10 a 14 días.

El tratamiento apropiado de infecciones mixtas con aerobios y anaerobios requiere la administración de antibióticos eficaces frente a los componentes aerobios y anaerobios de la infección en adición a la corrección quirúrgica y drenaje del pus. Cuando tal terapia no es proporcionada, la infección puede persistir, con desarrollo de complicaciones más graves. Diversos factores tienen que ser considerados en la elección de los agentes antimicrobianos apropiados. Deben ser eficaces contra el microorganismo o patógenos aislados, inducir escasa resistencia o no inducirla, alcanzar niveles suficientes en el sitio infectado, producir toxicidad mínima y poseer máxima estabilidad y longevidad. La investigación del papel de las bacterias anaerobias en las infecciones asociadas a perforaciones corporales requiere la implementación de estudios prospectivos.

BIBLIOGRAFIA

1. Samantha S, Tweeten M, Rickman LS, et al. Infectious complications of body piercing. Clin Infect Dis. 26: 735-40, 1998.
2. McCarthy BP, Peoples WM. Toxic shock syndrome after ear piercing. Pediatr Infect Dis J. 7: 741-2, 1988.
3. Stately R, Fitzgibbon JJ, Anderson C. Auricular infections caused by high ear piercing in adolescents. Pediatr. 99: 610-11, 1997.
4. Brook I. Recovery of anaerobic bacteria from 3 patients with infection at a pierced body site. Clin Infect Dis.; 33: e12-3. 2001.
5. Warwick-Brown NP, Richards AES. Perichondritis of the ear following acupuncture. J Laryngol Otol. 100: 1177-9, 1986.
6. George J, White M. Infection as a consequence of ear piercing. Practitioner. 233: 405-6, 1989.
7. Thorner M. Pathological conditions following piercing of the lobules of the ear. JAMA. 22: 110-2, 1894.
8. Brook I. The aerobic and anaerobic microbiology of neonatal breast abscess. Pediatr Infect Dis J. 10: 785-6, 1991.
9. Brook I. Recovery of anaerobic and aerobic bacteria from a post-traumatic septal abscess. A report of two cases. Ann Otol Rhinol Laryngol. 107: 959-60, 1998.
10. Brook I. Indigenous microbial of humans. Surgical Infectious Diseases. 3rd edition, Ed Howard, R & R Simmons RL, Norwalk, Connecticut, 1995.
11. Brook I. Microbiology of necrotizing fasciitis associated with omphalitis in the newborn infant. J Perinatol. 18: 28-30, 1998.
12. Brook I. Peptostreptococcal infection in children. Scand J Infect Dis. 26: 503-10, 1994.

13. Brook I. Secondary bacterial infections complicating skin lesions. *J Med Microbiol.* 2002;51:808-12.
14. Brook I. *Pediatric anaerobic Infections: Diagnosis and Management.* 3rd Ed. Marcel Dekker. New York. 2002
15. Brook I. Beta-lactamase-producing bacteria in head and neck infection. *Laryngoscope.* 98:428-33, 1988.
16. Wexler HM, Finegold SM. Current susceptibility patterns of anaerobic bacteria. *onsei Med J.* 39:495-501. 1998.

Trabajos Distinguidos, Serie Clínica Médica,
integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada