



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“HIPERLEPTINEMIA ASOCIADO A EVENTO CEREBRO VASCULAR ISQUÉMICO EN
PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTEMICA, EN POBLACIÓN MEXICANA”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DR. JORGE LUIS GARCÍA SÁNCHEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. NAYELI GABRIELA JIMÉNEZ SAAB

DR. JESUS GUERRERO GONZÁLEZ

MÉXICO., D.F.
2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HIPERLEPTINEMIA ASOCIADO A EVENTO CEREBRO VASCULAR ISQUÉMICO EN
PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA, EN POBLACIÓN MEXICANA**

DR. JORGE LUIS GARCÍA SÁNCHEZ

Vo. Bo.

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA

Vo. Bo.

DR. ANTONIO FRAGA MOURET

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**HIPERLEPTINEMIA ASOCIADO A EVENTO CEREBRO VASCULAR ISQUÉMICO EN
PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTEMICA, EN POBLACIÓN MEXICANA**

DR. JORGE LUIS GARCÍA SÁNCHEZ

Vo. Bo.

DRA. NAYELI GABRIELA JIMÉNEZ SAAB

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL XOCO

Vo. Bo.

DR. JESUS GUERRERO GONZALEZ

JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL IZTAPALAPA

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres por sus enseñanzas, su apoyo y motivación a lo largo de mi vida y durante la trayectoria de mi carrera. Por haberme enseñado a enfrentar y solucionar problemas, por sus desvelos compartidos y por su amor.

A mi hermana, mi mejor amiga, por esas risas y lágrimas compartidas, por su paciencia, comprensión y su lucha en conjunto para conseguir nuestras metas.

A mis asesores y maestros, por sus enseñanzas, sus correcciones, su tiempo y amistad, y por todo ese apoyo brindado en este protocolo y a lo largo de la especialidad, que me ha permitido alcanzar una meta más en mi vida.

Al Dr. Elizalde, así como a su grupo de trabajo en las instalaciones del CINVESTAV por brindar su apoyo y su tiempo en el procesamiento de la muestra, sin lo cual no hubiera sido posible este trabajo.

Al Dr. Lozano por compartirme su sabiduría, y sus conocimientos para lograr siempre la superación y el éxito.

PORTADA

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

INDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Marco teórico.....	3
Planteamiento del problema.....	18
Pregunta de investigación.....	19
Justificación.....	19
Hipótesis.....	21
Objetivos.....	21
Material y métodos.....	22
Diseño del estudio.....	22
Definición de variables.....	24
Tipo de muestreo.....	24
Metodología.....	24
Análisis estadístico.....	27
Cálculo del tamaño de muestra.....	27
Resultados.....	28
Conclusiones.....	34
Discusión.....	35
Referencias bibliográficas.....	39
Anexos	
Cronograma de actividades.....	41
Hoja de recolección de datos.....	42

RESUMEN

Introducción. El EVC de tipo isquémico, se encuentra dentro de las primeras causas de muerte a nivel mundial, asociándose dicha patología a diversos factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, la Diabetes Mellitus, la Hipertensión arterial y la Dislipidemia. La obesidad es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular y metabólico, por lo que ha sido objeto de estudio desde hace muchos años. Para el año 1994, se logró clonar el gen OB el cual sintetizaba una proteína la cual recibió el nombre leptina, del griego *leptos* (Delgado), una citocina asociada a la cantidad de tejido graso. Esta hormona sintetizada por el tejido adiposo, tiene su acción principal en el sistema nervioso central (Hipotálamo), actuando a nivel de la regulación del balance energético. Sin embargo actualmente se han encontrado múltiples sitios de acción en tejidos periféricos, así como su relación en el desarrollo de múltiples patologías cardiovasculares por su acción a nivel endotelial. Encontrándose en múltiples estudios como factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares como son el Infarto Agudo al Miocardio y el EVC isquémico.

Objetivo. Determinar la asociación, que existe entre los niveles de leptina en suero y la Enfermedad Vasculocerebral (EVC) isquémica en pacientes con hipertensión arterial sistémica.

Hipótesis. Existe asociación estadísticamente significativa entre los niveles altos de leptina en suero y la presencia de EVC isquémico, en pacientes con hipertensión arterial sistémica.

Diseño del estudio: Se desarrolló un estudio observacional de tipo casos y controles.

Material y métodos. El estudio se llevó a cabo en el Hospital General de Ticomán, en sujetos ingresados al servicio de Medicina Interna con el diagnóstico de EVC isquémico, y el antecedente de diagnóstico de HAS, (casos). Tomando como grupo control pacientes con antecedente de diagnóstico de HAS sin EVC isquémico. A los dos grupos se les calculó el Índice de Masa Corporal, se les tomó perfil de lípidos, y determinación de leptina sérica.

Análisis estadístico. Se uso la t de Student, así como el cálculo de Xi cuadrada (X^2) y la medición de la Odds Ratio (OR) de las diferentes variables.

Resultados. Se estudió a una población de 60 sujetos, divididos en dos grupos pareados de 30 sujetos (Casos y controles). Encontrándose para la leptina una diferencia de medias de 3.93ng/ml, y una $t=2.8$, ($p= 0.007$). Así mismo se calculó una X^2 con un grado de libertad, obteniendo $X^2= 10.82$ ($p=0.001$). Con base a los sujetos con hiperleptinemia en presencia y ausencia de EVC isquémico, se obtuvo una OR=3.05 ($p=0.05$, IC95% 0.9-9.6). Se encontró una OR en los sujetos con hipertrigliceridemia asociada a hiperleptinemia de 3.4, ($p=0.09$, IC95% 0.8-14.4). Para el Colesterol LDL en relación a los niveles de leptina resultó una OR=0.22 ($p=0.18$, IC95% 0.02-2.04).

Conclusiones. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los niveles de leptina entre los casos y controles, lo cual indica que la hiperleptinemia se presenta más en los pacientes hipertensos con EVC isquémico que en los pacientes hipertensos sin EVC isquémico. Sin embargo se encontró poca significancia estadística al analizar la OR. Por otro lado no hubo significancia estadística entre los valores de los diferentes lípidos séricos y las concentraciones séricas de leptina.

Palabras clave: Hiperleptinemia, Enfermedad Vasculocerebral isquémica, Hipertensión Arterial Sistémica.

SUMMARY

Introduction. The Stroke ischemic, is within the leading causes of death worldwide, associating this disease to various cardiovascular risk factors such as obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension and dyslipidemia. Obesity is one of the main factors of cardiovascular and metabolic risk, which has been studied for many years. For 1994, it was possible to clone the OB gene which synthesized a protein which received the leptin name, Greek leptous (thin), a cytokine associated with the amount of fat tissue. This hormone produced by adipose tissue, has its main action on the central nervous system (hypothalamus), acting at the level of the regulation of energy balance. But now they have found multiple sites of action in peripheral tissues, and their relationship in the development of multiple cardiovascular pathologies for this action in the endothelium. Meeting in multiple studies as a risk factor for cardiovascular diseases such as acute Myocardial Infarction and ischemic stroke.

Objective: To determine the association between leptin levels in serum and ischemic cerebrovascular disease (CVD) in patients with hypertension.

Hypothesis. There is statistically significant association between high levels of serum leptin and the presence of ischemic stroke in patients with hypertension.

Study design: Observational, Case-Control study.

Material and methods. The study was conducted at the General Hospital Ticoman in subjects admitted to the internal medicine service with a diagnosis of ischemic stroke, and history of diagnosis of hypertension (cases). Taking control group patients with previous diagnosis of hypertension without ischemic stroke. The two groups were calculated the body mass index, they took lipid profile, and determination of serum leptin.

Statistical analysis. Student t test was used, and the calculation of Xi square (X^2) and measuring the Odds Ratio (OR) of different variables.

Results. We studied a population of 60 subjects, divided into two matched groups of 30 subjects (cases and controls). Finding a mean difference for leptin in both groups 3.93ng/ml, and $t = 2.8$, ($p = 0.007$). Likewise calculated an X^2 with one degree of freedom, obtaining $X^2=10.82$ ($p = 0.001$). Based on subjects with hyperleptinemia in the presence and absence of ischemic stroke was obtained an OR = 3.05 ($p = 0.05$, 95% CI 0.9-9.6). An OR was found in subjects with hypertriglyceridemia associated with hyperleptinemia 3.4, ($p = 0.09$, 95% CI 0.8-14.4). For LDL cholesterol in relation to leptin levels resulted OR = 0.22 ($p = 0.18$, 95% CI 0.02-2.04).

Conclusions. Statistically significant difference in leptin levels between cases and controls, which indicates that hyperleptinemia is more common in hypertensive patients with ischemic stroke that hypertensive patients without ischemic stroke. However little statistical significance was found when analyzing the OR. On the other hand there was no statistical significance between the different values of serum lipids and serum leptin.

Keywords. Hyperleptinemia, ischemic cerebrovascular disease, systemic hypertension.

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

La enfermedad vascular cerebral (EVC) engloba un conjunto de trastornos clínicos, con manifestaciones, la mayoría de las veces de forma súbita, siendo la principal causa la falta de sangre o el aporte insuficiente de ésta al cerebro. **18**

Dentro de su clasificación tenemos, la EVC de tipo isquémica y la EVC de tipo hemorrágica, ambas con sus clasificaciones etiológicas correspondientes.

En estados unidos la EVC, causa la muerte de aproximadamente 200 000 personas cada año y es de las principales causas de discapacidad. **22** Representa la tercera causa de muerte en países industrializados, solo precedida por las enfermedades cardiacas y los tumores malignos. Su incidencia mundial es de 1.5 a 4 casos por cada 1000 habitantes, y la prevalencia de 8 a 20 casos por cada 1000 habitantes. En EUA se diagnostican cada año 700 000 casos.

Esta enfermedad implica gastos monetarios cuantiosos. Durante el año 2004 el costo por atención directa e indirecta de los 4.8 millones de pacientes estadounidenses con esta enfermedad, fue de 53,600 millones de dólares. Se estima que aproximadamente 20% de los supervivientes requieren cuidados especiales durante tres meses después del evento y casi 30% quedan con una discapacidad grave permanente. Por lo que se refiere al tipo

de accidente vascular cerebral, en España se reporta que aproximadamente 80% de los eventos son isquémicos, siendo el 10% hemorragia parenquimatosa.

En el año 2003 en México la EVC fue la sexta causa de muerte en hombres y la cuarta causa de muerte en mujeres.

En el estudio publicado en la revista del Colegio de Medicina Interna de México, en marzo-abril de 2008, sobre la epidemiología de la EVC en hospitales del Distrito Federal, la prevalencia fue del 11.15%. En este estudio de Cabrera Rayo A y col. encontraron que los principales factores de riesgo para la EVC fueron la hipertensión arterial sistémica (56.65%), Diabetes Mellitus tipo 2 (42.3%), Fibrilación auricular (15.24%) y tabaquismo (4.33%). 18

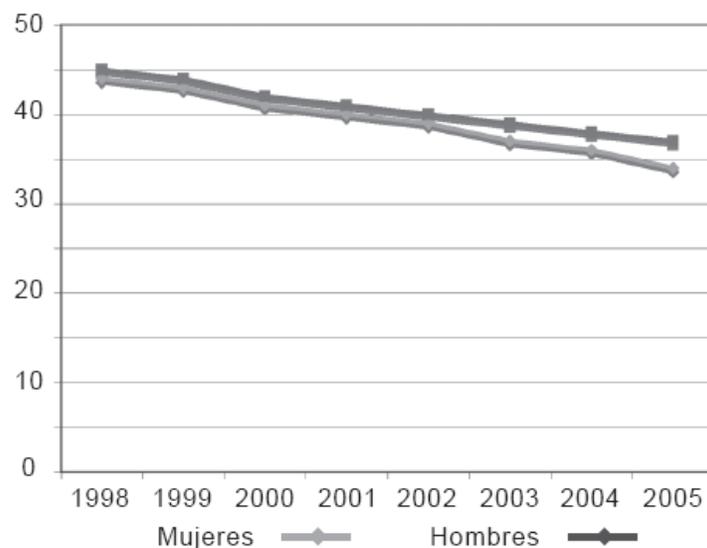


Figura 1. Mortalidad por enfermedades cerebrovasculares, México 1998-2005 (tasas estandarizadas x 100,000).

18

Actualmente se tienen reconocidos diferentes factores de riesgo para el desarrollo de la EVC de tipo isquémico, lo cual ha llevado a realizar

diferentes programas de salud, y a desarrollar diferentes tratamientos para la prevención primaria y secundaria de la EVC.

Reportándose en 2006 (Goldstein y col.), en la guía para la prevención primaria de la Enfermedad Vascul ar Cerebral de tipo isquémica, diversos factores de riesgo, clasificándolos en factores no modificables y factores de riesgo modificables.

Dentro de los factores de riesgo más relevantes no modificables se encuentra la edad, aumentando al doble el riesgo de EVC por cada diez años posterior a los 55 años. Encontrándose una incidencia de EVC entre las edades de 45 a 54 años de 1.4 en hombres blancos y 2.1 en hombres negros; aumentando esta incidencia en hombres mayores de 85 años a 16.8 y en mujeres hasta 16.5 (raza blanca), y hasta 24.7 y 21.8 en hombres y mujeres respectivamente (raza negra).

Dentro de los factores modificables se encuentran principalmente el antecedente de enfermedades cardiovasculares. Siendo la enfermedad coronaria una de ellas, la cual aumenta el riesgo relativo (RR) de EVC isquémico hasta 1.73 en hombres y 1.55 en mujeres con un IC 95% de 1.68-1.78 y de 1.17-2.07 respectivamente. Otro factor es la hipertensión arterial sistémica (HAS), la cual aumenta el riesgo relativo dependiendo la edad, encontrándose un riesgo relativo de 4.0 en pacientes de 50 años, disminuyendo el riesgo hasta 1.0 en pacientes de 90 años. Este riesgo atribuible a la HAS disminuye hasta en un 38% con tratamiento. La Diabetes Mellitus (DM) representa otro factor de riesgo el cual aumenta el riesgo de

EVC desde 1.8 hasta 6.0. El tabaquismo aumenta el RR hasta 1.8. La dislipidemia en ocasiones se encuentra asociada con la HAS y la DM, la cual aumenta hasta 2.0 el RR para EVC isquémico en hombres y mujeres menores a 55 años con respecto al colesterol total. Observándose un RR de 1.5-2.5 en hombres para Colesterol HDL bajo. Por otro lado la obesidad representa uno de los mayores factores de riesgo para las enfermedades metabólicas y cardiovasculares, aumentando el RR desde 1.73 hasta 2.37 para EVC isquémico. **21**

Actualmente el síndrome metabólico es uno de los mayores factores de riesgo para DM2 y la enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, debido a que el síndrome metabólico está asociado con el incremento del riesgo cardiovascular y de DM, es indispensable el diagnóstico temprano del síndrome metabólico ya que su consiguiente estrategia terapéutica puede ayudar a reducir la incidencia de estas enfermedades asociadas. **15**

Debido a que la obesidad es el principal factor de riesgo para el síndrome metabólico, se han realizado múltiples estudios para determinar la etiología de esta patología. Encontrándose hasta el momento múltiples sustancias biológicas, de tipo citocinas liberadas por el tejido adiposo, las cuales se engloban dentro del término adipocinas, que están involucradas en la homeostasis energética. Siendo la leptina de las principales citocinas involucradas en el balance energético corporal. **9**

REGULACIÓN FISIOLÓGICA DEL BALANCE DE ENERGÍA:

Existe evidencia considerable la cual sugiere que el peso corporal está regulado tanto por el componente endócrino como el neurológico, que en última instancia influyen en los efectos de la ingesta y gasto de energía.

Alteraciones en el peso estable, secundarios a una sobrealimentación forzada o a la privación de comida, conduce a cambios fisiológicos que permiten la resistencia a estas alteraciones; con la pérdida de peso, se incrementa el apetito y el gasto de energía se reduce, mientras que con la sobrealimentación, el apetito disminuye y se incrementa el gasto energético. Estos mecanismos compensatorios frecuentemente fallan, sin embargo, se permite el desarrollo de la obesidad cuando la alimentación es abundante y la actividad física está limitada.

Un regulador mayor de estas respuestas adaptativas es la leptina, una hormona derivada del adipocito. La cual actúa a través de circuitos cerebrales (Predominantemente en el hipotálamo) para influir en el apetito, en el gasto energético, y en la función neuroendocrina.

El tejido adiposo, está formado por células adiposas almacenadoras de lípidos y un compartimento estromal/vascular. Aunque el adipocito se ha considerado principalmente una célula almacenadora de grasa, también tiene propiedades endocrinas que libera numerosas moléculas reguladoras. Entre estas están: La Leptina, hormona reguladora del balance de energía; Citocinas tales como $TNF\alpha$, IL-6, factores del complemento como el Factor D (También conocido como adiposina), agentes protrombóticos, como el

inhibidor del activador del plasminógeno I, y el angiotensinógeno, componente del sistema de regulación de la presión sanguínea. 22

LEPTINA:

Hervey y colaboradores (1988) detectaron un factor circulante que regulaba la magnitud de los depósitos corporales de grasa y el balance energético. Coleman (1978) sugirió que los ratones OB/OB, carecían de ese factor, y el ratón db/db producía dicho factor pero no tenía respuesta a sus efectos. En 1994 Friedman clonó el gen OB en el ratón, y su homólogo en el humano, e identificó el producto proteico, el cual se denominó leptina.¹¹ Esta hormona peptídica descubierta a finales de 1994, llevó a la aparición de más de 600 documentos, colocando a la biología moderna dentro del campo de la investigación de la obesidad.⁹ El gen "OB" es el encargado de la síntesis de la leptina, siendo ésta una hormona proteica de 146 aminoácidos y 16KD de peso molecular. La cual su nombre viene del griego *leptos*, que significa delgado. 11, 22

La leptina, se asemeja a una citocina que actúa como adipostático, siendo su producción modulada por la insulina (probablemente por un efecto trófico sobre el adipocito), glucocorticoides y esteroides sexuales.¹¹ Otros factores que tienen impacto en la secreción y expresión de la leptina son, la ingesta rápida y excesiva de alimentos, el dormir, la temperatura corporal, el género y el ritmo circadiano.¹⁵ El gen de la leptina humana (LEP) se encuentra en el cromosoma 7q31, su DNA cuenta con más de 15000 pares de bases y cuenta con tres exones. La leptina principalmente se produce en el tejido

adiposo blanco, y en muy pequeñas concentraciones son encontradas en el tejido adiposo pardo. Un efecto importante de la leptina es su capacidad para mejorar la homeostasis de la glucosa. Estos efectos metabólicos se logran, la mayoría, por la interacción con receptores específicos localizados en el sistema nervioso central y en los tejidos periféricos.

Este receptor es de tipo Citocina I, una familia que también incluye a los receptores de la interleucina 2, el receptor de interferón y el receptor de la hormona del crecimiento. Este receptor transmite la señal de la leptina por medio de la vía janus kinasa 2, traduciendo tres señales y activando su transcripción (STATS 3, 5 y 6), un subconjunto STAT conocido como el fat-STATS.

SITIOS DE ACCIÓN: El hipotálamo es un blanco crítico para los efectos de la saciedad de la leptina. La leptina se transporta a través de la barrera hematoencefálica vía un sistema de transporte saturable. Una de las moléculas efectoras posterior a este estímulo es el neuropéptido Y hipotalámico, un potente estimulador de la ingesta de alimentos, estando inhibida su síntesis por la leptina. Otros candidatos en los cuales se encuentra involucrada la acción de la leptina en el cerebro son la hormona estimulante de melanocitos y sus receptores, el péptido-1 parecido al glucagón, la hormona liberadora de corticotropina o el relacionado con el factor urocotina, y la hormona concentradora de melanina. Algunas isoformas de receptores de leptina están expresadas en los tejidos periféricos y la biología profunda responde a la leptina en cultivos de hepatocitos, adipocitos,

células hematopoyéticas y en los islotes pancreáticos, dando soporte a una acción periférica. La leptina inhibe directamente las concentraciones de lípidos intracelulares por la reducción de la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos y concomitantemente incrementa la oxidación lipídica. Esto mediante la inhibición de la actividad de la enzima actil-CoA carboxilasa. Por lo tanto al reducir la acumulación de lípidos intracelulares, disminuye la resistencia a la insulina y la función de la célula beta, llevando a una mejora en la homeostasis de la glucosa. Las cifras de leptina se han visto asociadas de forma directa a la cantidad de tejido adiposo. ¹² Cuanto mayor sea el índice de masa corporal o la circunferencia de la cintura, más altos serán los niveles de leptina sérica.¹⁵

En los primeros estudios realizados en población latinoamericana, en población uruguaya, se encontró una correlación de 0.57 ($p= 0.0001$) entre el Índice de Masa Corporal (IMC) y los niveles de leptina. Encontrándose predominantemente niveles más altos en mujeres para cualquier valor de IMC, siendo el sexo una de las variables significativas en la determinación de los niveles séricos de leptina ($p < 0.05$). ¹¹ Se ha visto relación con la señalización feto-materno, ya que la leptina también se produce en la placenta. Así como se ha involucrado en la función de los macrófagos y en la hematopoyesis. ⁹ Sus niveles séricos sirven como señal al sistema nervioso central en relación a las reservas de energía que hay para las funciones reproductivas y otras funciones esenciales.

Además de sintetizarse en el tejido adiposo también es producida en otros tejidos, como en órganos linfoides primarios y secundarios, la médula ósea, el epitelio mamario, los ovarios, el músculo esquelético y en la placenta, por mencionar algunos. Estos niveles también se ven influenciados por los niveles de esteroides sexuales, hormona tiroidea, citocinas y otros en menor grado que los mencionados.

La leptina ejerce sus efectos a través de la unión y la activación de receptores específicos de leptina, los cuales están codificados por el gen *db* en ratones, y en humanos por el gen *LEPR*. Ambos receptores existen en el sistema nervioso central, especialmente en el hipotálamo, así como en riñones, pulmones, linfocitos, tejido adiposo, próstata, ovarios, hígado, intestino delgado y corazón.

Los datos de las funciones neuroendocrinas de la leptina en humanos, provienen principalmente de casos reportados de déficits congénitos de leptina, así también como de estudios de fisiología intervencionista y observacional que involucran ayuno y/o pérdida de peso en sujetos normales, seguido de la administración de leptina. Existiendo además estudios relacionados con otros trastornos endócrinos y el déficit de leptina, tales como la amenorrea hipotalámica y lipodistrofias. En niños, se ha demostrado una relación entre los niveles de leptina y el comienzo de la pubertad, esta señal de comienzo de pubertad, se vincula claramente a determinada masa grasa crítica para la capacidad reproductiva.^{11, 12.}

Además de sus funciones principales, regular el balance de energía **22** y sus acciones neuroendocrinas, actualmente a la leptina se le conocen varias acciones a nivel cardiovascular, como es sobre la presión arterial, la activación simpática, resistencia a la insulina, la agregación plaquetaria, trombosis arterial, la angiogénesis y las respuestas vasculares inflamatorias, sugiriendo que la leptina puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. **17**

Una de las funciones cardiometabólicas de la leptina es incrementar el gasto de energía, a través de estimulación simpática del tejido adiposo pardo. La leptina funciona como un componente aferente de un mecanismo de retroalimentación negativa, para controlar la masa del tejido adiposo. La obesidad está asociada con el incremento en la incidencia de hipertensión y la mortalidad cardiovascular. El sistema nervioso simpático pueda estar involucrado en la hipertensión asociada a obesidad. La leptina incrementa la actividad simpática en los riñones, y en las glándulas adrenales, indicando un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático asociado a obesidad, en parte causado por efectos de la leptina. Como previamente se ha comentado, la expresión de la leptina y sus concentraciones plasmáticas, se encuentran directamente proporcionales a la cantidad de masa adiposa en modelos genéticos de obesidad y en experimentos que inducen obesidad. Los niveles séricos de leptina en humanos obesos, están aumentados y se correlacionan con el índice de Masa Corporal (IMC) así como con el porcentaje de de la grasa corporal, sugiriendo que los sujetos obesos son

resistentes a la leptina endógena. En algunos modelos de obesidad, la resistencia a la leptina es selectiva, preservando los efectos simpáticos renales, a pesar de la pérdida de sus acciones metabólicas. La ingesta de comida, la insulina, las citocinas proinflamatorias, tales como el TNF alfa y los corticosteroides aumentan la expresión de leptina. La norepinefrina renal en exceso se correlaciona con la leptina plasmática, pero no con otras mediciones de función simpatoadrenal.

En la falla cardíaca, la leptina elevada resulta de la reducción del aclaramiento renal, mientras que en la hipertensión esencial, en la pura falla autonómica; encontrándose que en el envejecimiento saludable, los niveles de leptina plasmáticos fueron normales. La amplia distribución de receptores de leptina sobre las células vasculares, sugieren que la leptina puede jugar un papel importante en la fisiología vascular.

La leptina tiene una actividad angiogénica, aumentando el estrés oxidativo en las células endoteliales, regulando a la alta la producción de ET-1 (Endotelina-1) en las células de la vena umbilical y promoviendo la calcificación vascular y la proliferación y migración de las células musculares lisas. En adolescentes sanos, la elevación en la leptina fue asociado con daño en la función vascular, independientemente de las alteraciones metabólicas e inflamatorias asociadas con la obesidad. Los receptores de leptina se han mostrado sobre las plaquetas y concentraciones fisiológicas de leptina pueden promover la agregación plaquetaria y la trombosis arterial, sugiriendo una potencial unión entre el aumento adipocítico y el riesgo

trombótico. De hecho la leptina es un factor de riesgo independiente para eventos coronarios. El riñón presenta abundantemente una isoforma truncada del receptor de leptina. Uno de los efectos directos o indirectos de la leptina sobre el riñón incluye la activación del factor de crecimiento transformante β , contribuyendo a la glomeruloesclerosis y a la proteinuria. La leptina además induce la natriuresis, estimulando especies reactivas de oxígeno, e incrementando la actividad nerviosa simpática, elevando la presión arterial y causando la retención del sodio en la obesidad. El efecto presor de la leptina está acompañado por un incremento en la resistencia vascular y en la frecuencia cardíaca.

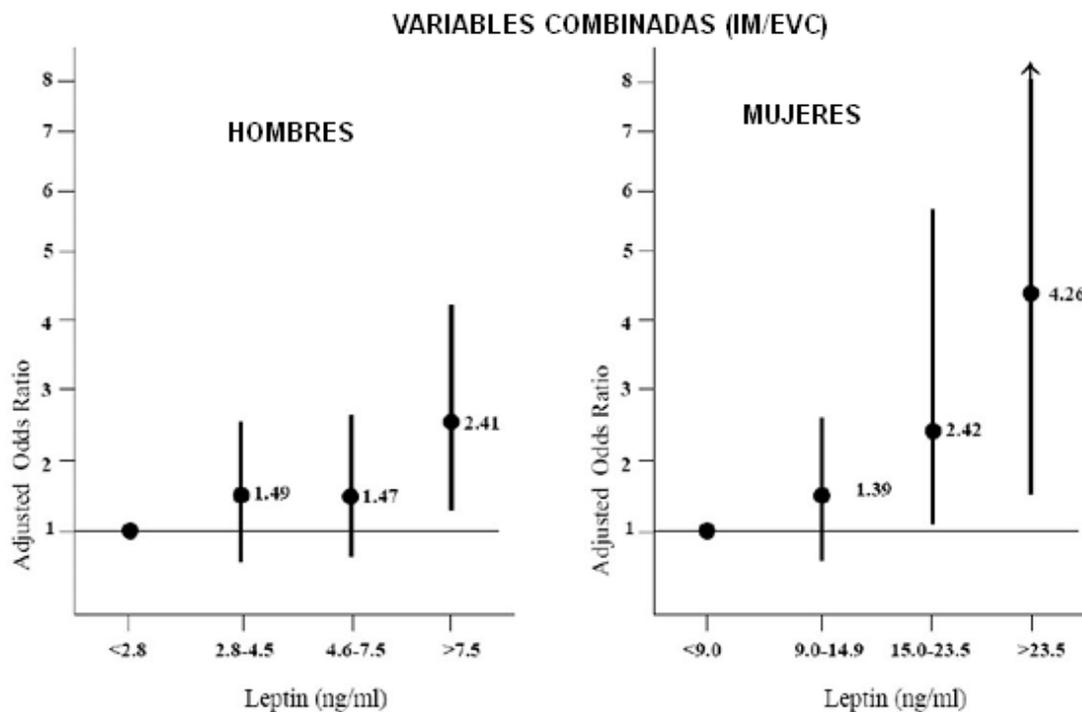
La leptina es un péptido con múltiples efectos potencialmente relevantes no solo para el control de la grasa corporal sino también para la regulación cardiovascular y renal. Esto puede representar uno de los factores que involucran un aumento en la presión sanguínea en la obesidad. Algunas drogas entre ellas los agonistas β_3 adrenérgicos y los activadores del receptor γ del peroxisoma proliferador activado (antidiabéticos, tiazolidenionas, o glitazonas, tales como pioglitazona o rosiglitazona), inhiben la expresión y la liberación del gen de la leptina y la migración de las células endoteliales y la angiogénesis inducidas por leptina. Lo cual subraya la posible participación de la leptina en las complicaciones asociadas a la diabetes.¹⁴

La hiperleptinemia en la población en general se encuentra asociada con aterosclerosis, hipertensión arterial y síndrome metabólico. Además esta

hormona se encuentra involucrada en actividades inmunomoduladoras. Por lo que se ha postulado que las adipocinas pueden proporcionar una relación entre la respuesta inmune y la aterosclerosis.¹

En consonancia con esto, estudios actuales y de años atrás muestran una posible asociación independiente entre la leptina y los eventos cardiovasculares en pacientes con y sin aterosclerosis establecida, involucrando inclusive a la enfermedad cerebrovascular de tipo isquémico, asociando niveles de leptina a estas entidades neurovasculares.

Sierra-Johnson y Cols. (2007), evaluaron la relación entre los niveles séricos de leptina y el autorreporte de IAM (Infarto Agudo al Miocardio) y de EVC isquémico en población de Estados Unidos. Donde se estudiaron 6239 sujetos. En este estudio, se evaluó la asociación entre los niveles de leptina y los factores de riesgo cardiovascular individuales con el coeficiente de correlación de Spearman, el cual relacionó los niveles de leptina y los scores de riesgo individual. Se realizó un modelo de regresión logística, para determinar asociaciones entre la leptina alta y los factores de riesgo en sujetos con autorreporte de IM, EVC y EVC/IM. Donde se obtuvo como resultado para el sexo masculino una Odds Ratio de 2.41 en determinaciones de leptina mayores a 7.5ng/ml y en mujeres una OR de 4.26 con cifras de leptina sérica mayores a 23.5ng/ml con una $p < 0.01$. Encontrándose la siguiente gráfica: 17



En otro estudio se encontró que para el IMC (Índice de Masa Corporal), la r_s (correlación) es de 0.718 en hombres y 0.629 en mujeres con una $P < 0.001$. Además se analizó la correlación de otros factores asociados a niveles de leptina, sin embargo no han demostrado alta correlación como el IMC, ya que por ejemplo la dislipidemia ha demostrado una correlación de $r_s = 0.203$ para colesterol total, 0.264 para colesterol LDL y de 0.364 para triglicéridos. Sin embargo, se ha encontrado una OR de síndrome metabólico asociado a las mayores concentraciones de leptina, del 6.14 con una $p < 0.001$ en el género masculino, (IC 95% 3.70-10.19) y en mujeres una OR de 2.94 (IC95% 1.36 - 6.37), ambos ajustados para la edad.¹⁵

Otro estudio (Study Heart Jackson) realizado entre los años 2000-2004, fue un estudio basado en población con EVC en una Cohorte Afroamericana,

teniendo como objetivo evaluar las relaciones transversales de la leptina en la enfermedad cardiaca coronaria (ECC) y la EVC. Encontrándose que las mujeres tuvieron niveles más altos de leptina que los hombres con una $p=0.0001$. Y en su análisis de regresión logística se encontró que niveles altos de leptina en suero estuvieron asociados de forma significativa a EVC isquémico en mujeres con una $p=0.001$, (OR= 1.68, IC95%, 1.18-2,38). Por otro lado no se observó asociación de forma significativa entre los niveles de leptina y la ECC ni en mujeres ni en hombres.¹⁶

En otro estudio realizado por el Colegio Americano de Cardiología, publicado en su revista en el 2009, se estudio la asociación entre los niveles de leptina y la enfermedad coronaria, incluyéndose en el estudio a pacientes que habían desarrollado un infarto al miocardio no fatal, comparándose con controles, los cuales estaban libres de dicha enfermedad. En dicho estudio se encontró que los niveles de leptina fueron ligeramente más altos en los casos que en los controles, pero la diferencia tuvo significancia estadística limítrofe ($p=0.067$). Entre los controles, la leptina tuvo una asociación positiva estadísticamente significativa con el IMC, el colesterol total y la presión sanguínea sistólica y diastólica, con los triglicéridos y algunos marcadores de inflamación; teniendo una asociación inversa con el tabaquismo.²³

En México se ha analizado la relación que existe entre los niveles de leptina y los factores de riesgo cardiometabólicos, sin embargo hasta el momento no tenemos estadística acerca de la relación que existe entre los niveles de leptina y enfermedades cardiovasculares como lo es la EVC. En estudios

realizados por la Universidad Nacional Autónoma de México, (UNAM) se ha observado que los niveles de leptina sérica se encuentran más altos en pacientes adultos mayores diabéticos, comparados con pacientes sanos, aunque los resultados no han demostrado significancia estadística.⁶ Sin embargo otro estudio encontró significancia estadística en la correlación entre niveles de leptina sérica y resistencia a la insulina, con un valor de $R=0.575$ con una $p= <0.001$.⁵

Por lo que hasta el momento, los estudios realizados nos orientan hacia una asociación entre los niveles de leptina y las enfermedades cardiovasculares, asociado a obesidad y a otros factores de riesgo, principalmente la resistencia a la insulina.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro de la literatura se ha observado la relación que guarda la hormona leptina en la regulación del peso y la energía, así como el rol que juega como factor de riesgo cardiovascular, debido a que desempeña múltiples acciones a nivel metabólico, principalmente en la resistencia a la insulina, así como en el metabolismo de los lípidos, manteniendo una relación entre los niveles de leptina en plasma y diferentes enfermedades cardiovasculares, como es la insuficiencia cardíaca congestiva y la hipertensión arterial esencial. En diferentes estudios se ha observado la relación que existe entre los niveles de leptina y algunas enfermedades metabólicas, como lo es la DM, así como en otras enfermedades cardiovasculares, como lo es la

cardiopatía isquémica y la EVC. Por lo que ante los hallazgos que actualmente se han observado en estudios recientes, es de interés valorar a esta hormona como factor de riesgo para múltiples patologías metabólicas y cardiovasculares, siendo una de ellas la EVC de tipo isquémico, ya que ésta es una patología con alta incidencia y prevalencia en nuestra población latina. Debido a este aumento en la incidencia de EVC isquémico, es de gran importancia determinar si la leptina sérica en concentraciones altas representa un factor de riesgo para la EVC, la cual pueda ser posteriormente un blanco terapéutico, para la prevención de dicha patología, así como lo es el manejo de la dislipidemia y otros factores de riesgo cardiovasculares.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En base a los antecedentes planteados, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe asociación entre niveles altos de leptina sérica y la presencia de enfermedad vasculocerebral (EVC) de tipo isquémico en pacientes con hipertensión arterial sistémica en comparación con la población hipertensa sin EVC en población mexicana?

JUSTIFICACIÓN

La Leptina siendo una hormona liberada por los adipocitos en respuesta a la ingesta de alimentos, así como a la acción de la insulina y a otras hormonas

y citoquinas como lo son los corticosteroides y el factor de necrosis tumoral alfa, tiene la particularidad de encontrarse elevada en pacientes obesos, lo cual orienta a pensar en resistencia a la leptina, explicando la elevación de esta hormona ante la hiperinsulinemia en la resistencia a la insulina. Al momento en múltiples estudios se ha encontrado asociación entre la hiperleptinemia y la hipertensión arterial esencial y otras enfermedades cardiovasculares, lo cual nos orienta a valorar a la leptina como un factor de riesgo directo para el desarrollo de estas entidades morbosas. Según la literatura, la expresión de la leptina también se asocia a cambios genéticos, observándose cambios a nivel geográfico en las diferentes poblaciones; con mayor prevalencia de hiperleptinemia en población afroamericana que en la población oriental. Por lo que es de interés el comparar nuestra población latina con lo que se ha observado a nivel mundial.

En el año 2008 se reportó que el evento cerebro vascular representa en la población mexicana la cuarta causa de muerte, encontrándose además en estudios realizados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que el 38% de los casos de EVC son de tipo isquémico (Velásquez y col.1997-2003). Lo cual traduce una alta incidencia de este problema en nuestra población, por lo que se debe de atender este aspecto de salud, siendo uno de los principales aspectos a valorar, los factores de riesgo, los cuales hasta el momento se sabe son la hipertensión arterial sistémica, la Diabetes Mellitus, la obesidad, la dislipidemia, así como el tabaquismo. Por lo que siendo la leptina un factor de riesgo más, valorado en otros estudios de otros

países, es de importancia conocer el impacto de la leptina como factor de riesgo para el EVC isquémico en nuestra población.

HIPÓTESIS

⊙ Hipótesis Nula

No existe asociación estadísticamente significativa entre los niveles altos de leptina en suero y la presencia de EVC isquémico, en pacientes con hipertensión arterial sistémica.

⊙ Hipótesis Alternativa

Existe asociación estadísticamente significativa entre los niveles altos de leptina en suero y la presencia de EVC isquémico, en pacientes con hipertensión arterial sistémica.

OBJETIVOS

⊙ General

Determinar la asociación, que existe entre los niveles de leptina en suero y la Enfermedad Vasculocerebral (EVC) isquémica en pacientes con hipertensión arterial sistémica.

⊙ Específico

Determinar si existe asociación significativa entre los niveles de leptina sérica y otros componentes del síndrome metabólico.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio:

- Descriptivo
- Observacional
- Casos y Controles

Se realizó en pacientes con hipertensión arterial sistémica (HAS), que desarrollaran EVC siendo estos los casos, y los controles aquellos pacientes con HAS sin EVC.

El estudio se llevó a cabo del mes de Agosto de 2013 al mes de abril del 2014, se realizó en el Hospital General de Ticomán de la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Criterios de inclusión:

Casos:

- Pacientes mayores de 18 años de edad, hombres y mujeres que presenten un EVC de tipo isquémico.
- Antecedente de HAS con o sin tratamiento antihipertensivo.

Controles:

- Pacientes mayores de 18 años de edad, con HAS con o sin tratamiento antihipertensivo sin ningún tipo de EVC.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes con EVC hemorrágico.
- Pacientes con antecedente de valvulopatía en tratamiento.
- Pacientes con antecedente de trastorno de la coagulación.
- Pacientes hospitalizados con sospecha de coagulopatía secundaria a enfermedad de base.
- Pacientes con antecedente de EVC y/o IAM menor a 3 meses.
- Pacientes con diagnóstico previo de angiopatía carotídea o cirugía previa de tipo endarterectomía carotídea.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que posterior a la Tomografía computada simple de cráneo de control a las 72hrs demuestre ausencia de EVC isquémico.
- Sin datos clínicos sugestivos de Síndrome piramidal, o Síndrome lacunar.
- Pacientes con Ataque isquémico transitorio.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Escala de medición	Prueba estadística
Leptina	Nivel sérico de leptina en ng/ml	Cuantitativa continua	Prueba t para dos muestras, y χ^2
Índice de Masa Corporal.	Peso/Talla ² . Expresado en Kg/m ²	Cuantitativa continua.	Medición de razón de momios.
Perfil de lípidos: Colesterol Total, HDL, LDL y Triglicéridos	Niveles séricos de lípidos en mg/dl.	Cuantitativa continua	Medición de razón de momios

TIPO DE MUESTREO

En función del universo para la obtención de la muestra y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio, se realizó un muestreo no probabilístico del tipo serie de casos consecutivos.

METODOLOGÍA

Se obtuvo una muestra de 60 pacientes, con dos grupo pareados, de los cuales 30 fueron pacientes con EVC isquémico más hipertensión arterial

sistémica, y 30 pacientes con hipertensión arterial sistémica sin EVC isquémico (Controles).

Se tomaron pacientes del área de Hospitalización de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán, del Departamento del Distrito Federal de la Secretaría de Salud, a quienes se les hiciera el diagnóstico de Síndrome apopléjico, con tomografía computada (TC) de cráneo simple o contrastada que demostrara la presencia de evento cerebrovascular de tipo isquémico ya fuera con la TC inicial o la de control a las 48 a 72hrs; siendo corroborada por médico Imagenólogo. Así como ingresándose al grupo de controles aquellos pacientes que cumplieran criterios de inclusión.

Posteriormente a su ingreso, tanto a los casos como a los controles, se les tomó muestra de sangre en ayuno de 8 horas, centrifugándose la muestra para obtener el suero, el cual se extrajo por decantación y se mantuvo en congelación a una temperatura de -30°C . Solicitándose al ingreso perfil de lípidos sérico, incluyendo colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos, con un ayuno de 8 horas.

Por medio del personal médico se realizó un cuestionario incluyendo Antecedentes Personales Patológicos, principalmente antecedentes crónicos degenerativos y metabólicos. Considerando diagnóstico de Diabetes Mellitus una cifra de glucosa en ayunas mayor o igual a 126mg/dl, o el antecedente de diagnóstico de Diabetes Mellitus por un médico, o tener tratamiento para dicho padecimiento. Se consideró diagnóstico de Hipertensión arterial sistémica, cifras de presión arterial \geq a 140 sistólica y/ó \geq a 90 mmHg

diastólica, para pacientes menores de 60 años; y una presión \geq a 150mmHg sistólica y/o \geq a 90mmHg diastólica para sujetos mayores de 60 años, según las nuevas definiciones del JNC 8; así como el antecedente previo de Diagnóstico de HAS o el antecedente de consumo de antihipertensivos.

Se definió Dislipidemia la presencia de hipertrigliceridemia con cifras mayores a 150mg/dl, así como Hipercolesterolemia con colesterol total $>$ a 200mg/dl. O cifras de LDL: Mayores a 100mg/dl, o HDL: $<$ a 50mg/dl en mujeres y $<$ a 40mg/dl en hombres.

Se consideraron antecedentes cardiovasculares previos, para incluir o no incluir a los sujetos en el estudio.

Se tomaron como medidas antropométricas el peso y la talla de los pacientes para el cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC), y según los criterios de la Norma Oficial Mexicana (NOM-008-SSA3-2010), se consideró sobrepeso de 25.0 a 29.9 kg/m², y considerando obesidad arriba de 30 kg/m².

Para la determinación de niveles séricos de leptina, se llevó a cabo el proceso de descongelación de la muestra y posteriormente se determinó la leptina en suero, usando el kit MILLIPLEX MAG Human Adipokine Magnetic Bead panel 2, el cual usó perlas de microesferas marcadas Fluorescentemente, realizándose un procedimiento de inmunoensayo, procesándose la muestra posteriormente en un Equipo Luminex 200, por medio del Software xPONENT.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y medidas de dispersión para la descripción de las características demográficas de base y las variables en estudio.

Para evaluar la diferencia de las dos medias se usó la prueba T de Student.

Analizando posteriormente por medio de Xi cuadrada (X^2), las dos proporciones de valores séricos de leptina, comparando a los pacientes con HAS y EVC con aquellos pacientes con HAS y sin EVC isquémico.

Para establecer la Odds Ratio de la leptina con las diferentes variables, se realizaron tablas 2x2 y Determinación de IC95%.

Todos los cálculos se realizaron manualmente y también por medio del paquete estadístico SPSS edición 19. Se consideró como estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño muestral para este estudio fue calculado con base para obtener una $p < 0.05$ con un intervalo de confianza de 95%, usando la siguiente fórmula de comparación de proporciones:

$$n = \left(\frac{z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p_1 - p_2} \right)^2$$

donde:

- $Z_a = 1.96$ (error del 5%)
- $Z_b = 0.84$ (poder del 80%)
- p_1 = Proporción de pacientes con EVC que tienen hipertensión arterial sistémica, encontrándose en la literatura un promedio por edades del 45% (0.45).
- p_2 = proporción de pacientes hipertensos que se “considera o se espera” que desarrollen EVC con nivel de leptina elevado, proporcionando un valor del 15% (0.15).
- $p = (p_1 + p_2) / 2$
- Por lo tanto al sustituir valores nos da un valor de $N = 30$.

$N = 30$ pacientes por grupo

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 60 sujetos hipertensos, los cuales se dividieron en dos grupos de 30. En el grupo de casos integrado por los pacientes con EVC isquémico, comprendió a 16 mujeres representando el 53.3%, y 14 hombres (46.6%). El grupo control comprendió de 12 mujeres (40%) y 18 hombres (60%). La edad promedio en el grupo de los pacientes con EVC fue de 70.6 y en el grupo control de 66.5. Los datos recabados en el estudio se encuentran en la siguiente tabla demográfica.

TABLA 1. BASE DE CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS ENCONTRADAS ENTRE LOS CASOS Y CONTROLES

CARACTERÍSTICA	CASOS (EVC)(n=30)	CONTROLES (n=30)	p<0.05
BASADA EN EL CUESTIONARIO			
Edad (años)	70.6 (13.8)	66.5 (13.9)	
Antecedente de DM (n) y %	11 (36.6%)	14 (46.6%)	
Hombres (n) y %	14 (46.6%)	18 (60%)	
Mujeres (n) y %	16 (53.3%)	12 (40%)	
ANTROPOMETRÍA			
Índice de Masa Corporal (Kg/m²)	26.7 (3.56)	24.4 (2.92)	
PRUEBAS SANGUÍNEAS			
Leptina (ng/ml)	6.33 (7.06)	2.4 (3.02)	0.007†
Triglicéridos (mg/dl)*	112 (42)	169 (94)	
Colesterol Total (mg/dl)*	141 (39.5)	143 (38.1)	
Colesterol HDL (mg/dl)*	39.7 (9.3)	36.5 (10.9)	
Colesterol LDL (mg/dl)*	81.2 (33)	78.9 (29)	

En la tabla se presentan las medias de las variables con su desviación estándar correspondiente, así como el número de sujetos que hay en los casos y controles con su porcentaje correspondiente. EVC= Enfermedad Cerebrovascular, DM= Diabetes Mellitus.

†Para el caso de la leptina se menciona la *p* obtenida posterior al cálculo de *t*. Donde la diferencia de medias fue de 3.93ng/ml, y una T=2.8.

*En el caso de los lípidos se midieron las 5 diferentes variables sólo en 15 sujetos con EVC y en 21 de los controles totales, ya que de los 60 sujetos no todos contaban con perfil de lípidos.

Con respecto a los resultados de leptina, en el grupo de pacientes con EVC se encontró una media de leptina de 6.33 ng/ml (DE ±7.06), mientras que en el grupo control se encontró una media de leptina de 2.4 ng/ml (DE ± 3.02). Posterior al Test *t*, la diferencia de medias fue de 3.93ng/ml, tomándose los valores por arriba de esta media como hiperleptinemia. Obteniéndose un valor de *t*=2.80 con una *p*=0.007 (IC 95% 1.09-6.7). Con base en esto, se encontraron 13 (43.3%) pacientes con EVC isquémico con niveles de leptina por arriba de 3.93 ng/ml, mientras que en los controles, sólo se observaron 6 (20%) sujetos con hiperleptinemia. Obteniéndose un valor para Xi cuadrada

de 12.2, con 1 grado de libertad se obtuvo un resultado de $X^2= 10.82$, con una p estadísticamente significativa ($p=0.001$). Calculándose una *Odds Ratio(OR)* de 3.05 con una $p=0.05$ (IC95% 0.9-9.6). Observándose en la figura 1.

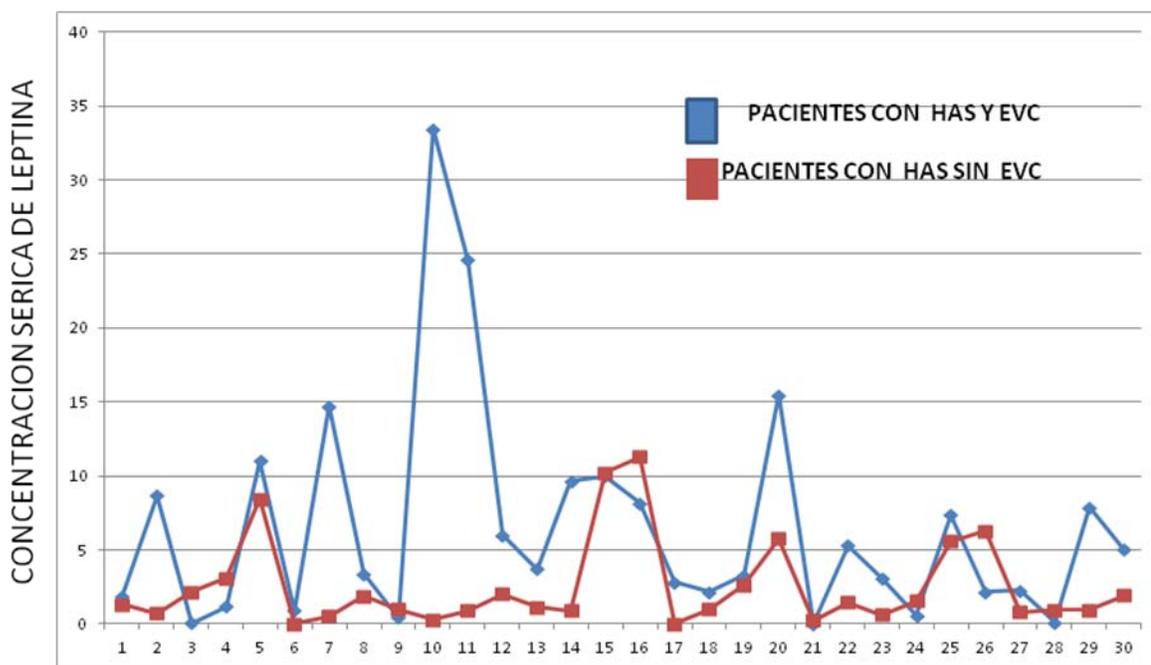


Figura 1. NIVELES SERICOS DE LEPTINA EN PACIENTES HIPERTENSOS CON Y SIN EVC.

Se observó que el sexo femenino tuvo concentraciones mayores de leptina, comparado con el grupo de hombres. Encontrándose 13 mujeres (21.6%) y 6 hombres (10%) con hiperleptinemia. Sin embargo analizando el grupo de mujeres por separado, en relación a los niveles de leptina, se calculó una OR de 2.57 con una $p=0.23$ (IC95%0.5-12.16). (Figuras 2 y 3).

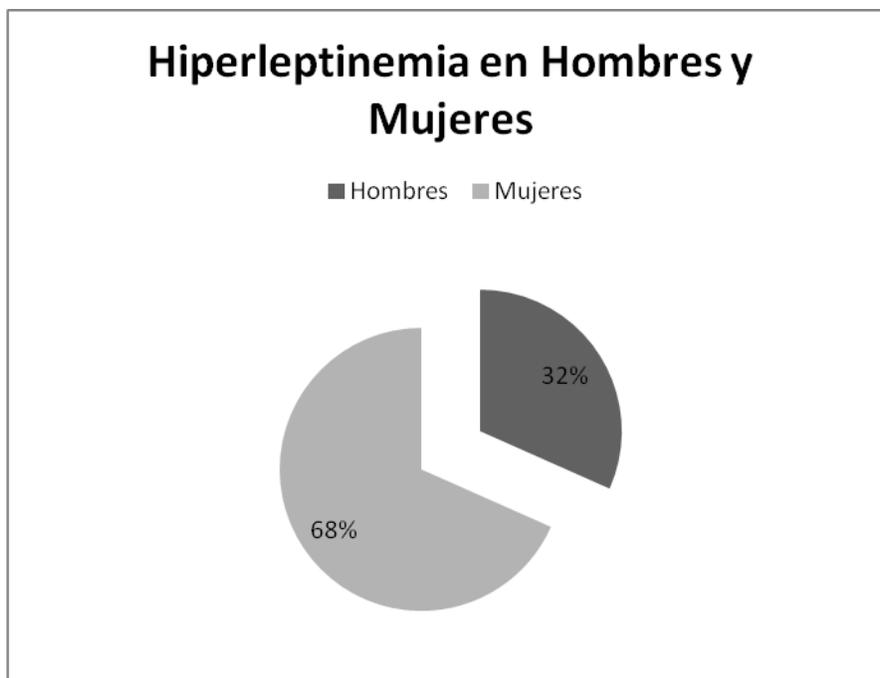


Figura 2.

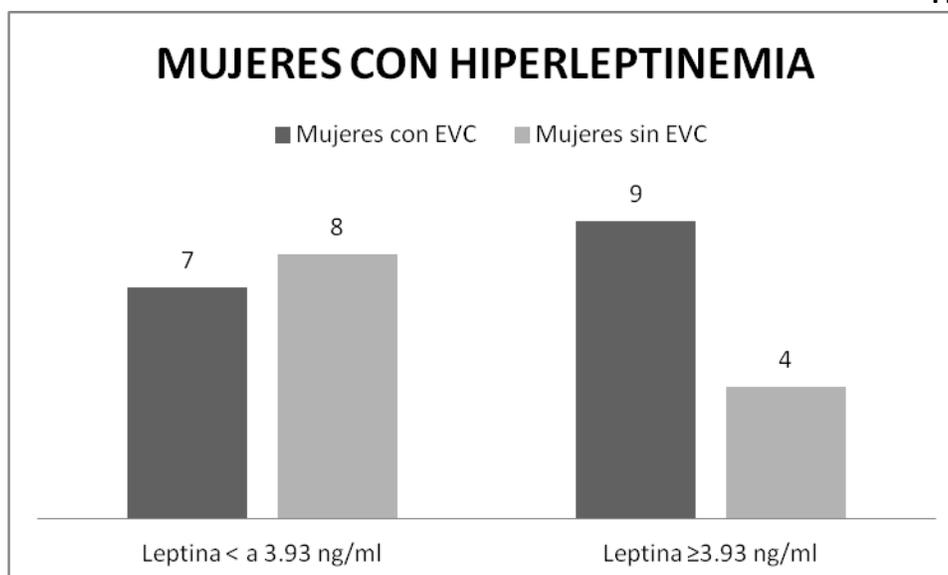


Figura 3.

Respecto al Índice de Masa Corporal, la media total de los 60 sujetos fue de 25.6 ± 3.39 . La media de IMC en pacientes con EVC fue de 26.7 kg/m^2 (DE: ± 3.56) y en los controles se obtuvo una media de 24.4 kg/m^2 (DE: ± 2.92). Encontrándose 36 (60%) sujetos entre los casos y controles con $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$. Siendo 23 (38.3%) sujetos en el grupo de EVC, y 13 (21.6%) en el

grupo de los controles. Encontrándose en total 4 sujetos obesos con hiperleptinemia (6.6%), no existiendo en este estudio sujetos obesos sin hiperleptinemia. (Figura 4).

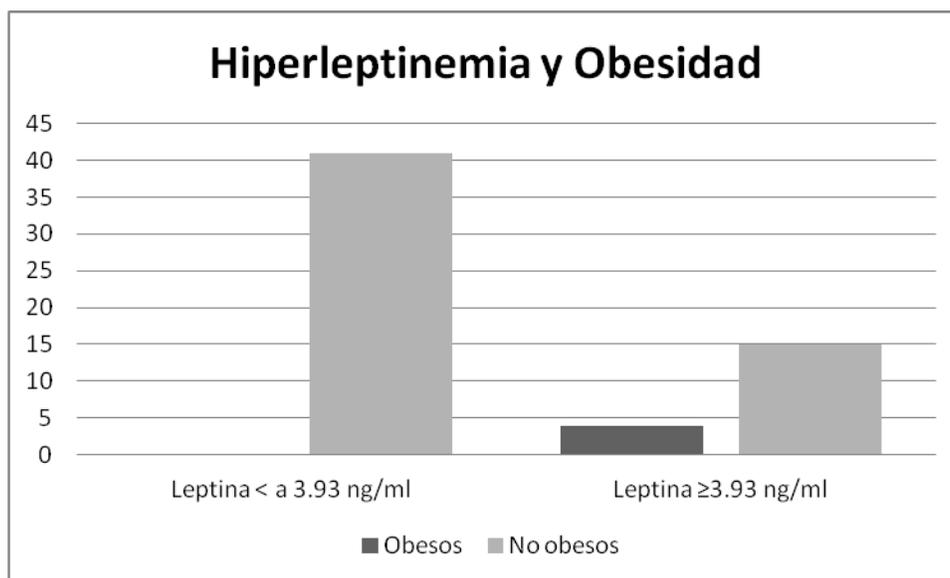


Figura 4.

De los 60 pacientes que se estudiaron, 25 tenían el diagnóstico de DM (41.6%). De los sujetos que se encontraban en el grupo de EVC, el 36.6% (11 sujetos) eran diabéticos, siendo más alto este porcentaje en el grupo control, 46.6% (14 sujetos). Encontrándose 6 pacientes con DM que presentaron hiperleptinemia, y 19 diabéticos con cifras de leptina sérica menor a 3.93ng/ml. Se calculó la OR para los sujetos diabéticos en relación a los niveles de leptina, y se encontró una OR de 0.53 con $p=0.28$ (IC95% 0.16-1.68). (Figura 5).

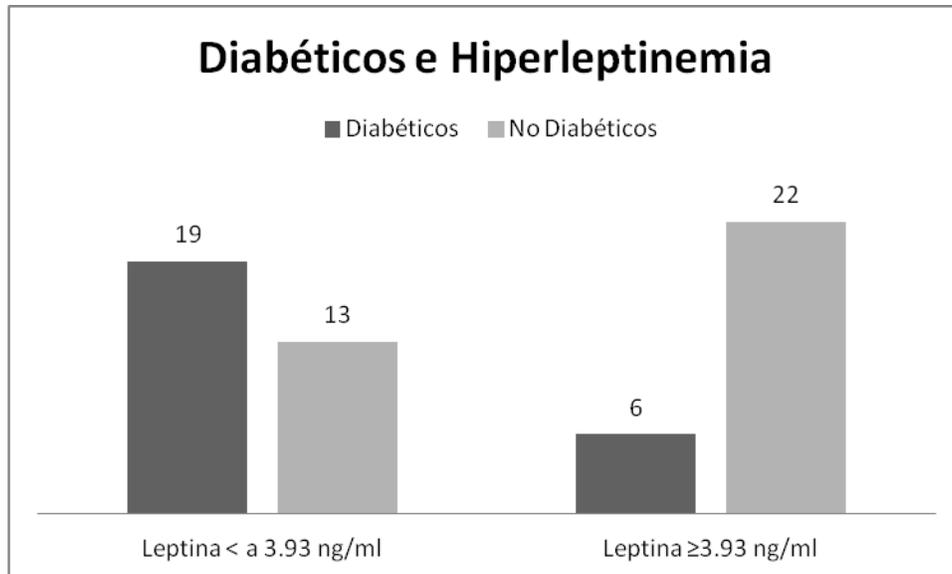


Figura 5.

Por otro lado, respecto al perfil de lípidos, solo se midió en 15 pacientes en el grupo de EVC y en 21 sujetos del grupo control, encontrándose que el 40% (6 sujetos) de los sujetos con EVC y con hiperleptinemia, presentaban cifras de HDL bajas. Los resultados obtenidos con respecto a la relación entre la hiperleptinemia y los niveles de colesterol HDL no arrojaron cifras estadísticamente significativas, encontrándose en el grupo con EVC isquémico una OR de 4, con una $p=0.27$ (IC95% 0.33-47.11).

7 sujetos con hipertrigliceridemia se asociaron a hiperleptinemia, mientras que el número de sujetos con triglicéridos menor a 150mg/dl con leptina mayor a 3.93 ng/ml fue de 5. Obteniéndose una OR en los sujetos con hipertrigliceridemia asociada a hiperleptinemia, de 3.4, ($p=0.09$, IC95% 0.8-14.4). Mientras que para el Colesterol LDL en relación a los niveles de leptina resultó una $OR=0.22$ ($p=0.18$, IC95% 0.02-2.04).

CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio nos permite concluir que existe diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de leptina de los pacientes con HAS y EVC en comparación con aquellos sujetos con HAS sin EVC, presentando mayores concentraciones de leptina sérica los pacientes con infarto cerebral, ya que la prueba t se encontró con una $p=0.007$. Por lo que se rechaza la hipótesis nula, ya que si existe diferencia entre los dos grupos estudiados.

Con respecto a los resultados obtenidos en la prueba X^2 , se concluye nuevamente que la hiperleptinemia se presenta más en los pacientes con Infarto cerebral con HAS que en aquellos que no desarrollan EVC, siendo estos resultados estadísticamente significativos ($p=0.001$).

La *Odds Ratio* para desarrollar EVC en la presencia de hiperleptinemia es de 3.05 con una $p=0.05$ con un IC95% 0.9-9.6. Lo cual sugiere que la hiperleptinemia aumenta el riesgo de desarrollar EVC isquémico en pacientes con HAS 2.05 veces más, que en pacientes hipertensos sin hiperleptinemia. Sin embargo muestra una p poco significativa, con intervalos de confianza que atraviesan la unidad, lo cual queda poco claro este aumento en el riesgo.

Analizando el resto de los resultado se concluye, que las mujeres tienden a presentar concentraciones séricas de leptina más altas que los hombres, sin embargo, la OR para desarrollar EVC isquémico en la presencia de

hiperleptinemia en el grupo de las mujeres sugiere un aumento de 1.57 veces más, pero sin ser estadísticamente significativo ($p=0.23$).

En el grupo de los pacientes con diabetes, no se encontró asociación entre los niveles de leptina y la presencia de DM, incluso se observó mayor número de pacientes diabéticos con leptina por debajo de la media, que diabéticos con leptina mayor a la media. Por lo que este estudio concluye que en esta población estudiada, la hiperleptinemia no está asociada a la presencia de DM.

De la misma forma se concluye que la hiperleptinemia aumenta el riesgo de dislipidemia, por hipertrigliceridemia hasta 2.4 veces más, sin embargo no mostró significancia estadística en el análisis ($p=0.09$). Con respecto al Colesterol Total, LDL, y HDL, no se observó aumento en el riesgo de padecer dislipidemia asociado a la hiperleptinemia.

Por último se concluye que existen mayores concentraciones de leptina sérica en los pacientes con sobrepeso y obesidad, sin embargo en este estudio no se llevó a cabo análisis de correlación, para determinar esta asociación entre la leptina y el IMC.

DISCUSIÓN

La Enfermedad Vasculocerebral, es una patología que se encuentra dentro de las principales causas de muerte, y de las primeras causas de incapacidad y alteraciones en la funcionalidad de las personas. Sin embargo se trata de una enfermedad prevenible. Para poder realizar prevención

primaria, es necesario retirar los factores de riesgo que envuelven a esta patología, siendo todos aquellos factores cardiovasculares que se encuentran asociados a otras enfermedades crónicas degenerativas. Encontrándose en los primeros lugares, la obesidad. Actualmente la obesidad ha llevado al desarrollo de múltiples estudios, orientados a la búsqueda de su causa, así como de sus dianas terapéuticas, encontrándose una etiología multifactorial, donde se involucran múltiples sistemas, como son el endócrino, el neuroendocrino y el sistema inmunológico.

De tal forma que en este estudio se valoró la relación existente entre los niveles de leptina (siendo una de las principales hormonas asociadas a la obesidad) y la presencia del EVC isquémico. Ya que se ha visto en múltiples estudios en otros países, principalmente en Estados Unidos de América, así como en países europeos, que hay una asociación entre la hiperleptinemia y las enfermedades cardiovasculares como es el EVC y el Infarto Agudo al Miocardio; contando con poca estadística latina.

Este estudio surgió bajo la hipótesis, de que, no habría diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de leptina y el EVC isquémico en pacientes con HAS. Sin embargo posterior al análisis de nuestros resultados, encontramos que si existe tal diferencia, presentando significancia estadística. Por lo que la hiperleptinemia es una entidad que tiende a estar presente en esta enfermedad cardiovascular, en comparación con los que no la desarrollan, Lo cual orienta nuestro pensamiento científico a querer desarrollar estudios de causa y efecto, en nuestra población latina,

que determinen si realmente la leptina es un factor de riesgo independiente para el EVC isquémico. Ya que en este estudio la OR que se encontró nos sugiere que la hiperleptinemia aumenta el riesgo de infarto cerebral más de dos veces, sin embargo lo encontramos con significancia estadística baja, y con intervalos de confianza que van desde factor protector hasta factor de riesgo. Por lo que el siguiente paso, es realizar estudios que determinen el Riesgo Relativo.

Otro de los motivos que llevaron al desarrollo de este estudio fue la búsqueda de la relación entre la hiperleptinemia y otros factores de riesgo cardiometabólicos, como es la Diabetes Mellitus y las dislipidemias. Sin embargo fueron resultados sin significancia estadística tanto en la relación entre la leptina y la DM y la relación entre leptina y lípidos. Esto se cree, debido a la pequeña muestra tomada, ya que incluso se encontraron intervalos de confianza muy amplios, lo cual nos sugiere el desarrollo de estudios con mayor muestra, la cual sea significativa para disminuir sesgos. Sin embargo se llegó a observar en nuestro estudio, un mayor número de sujetos con alteraciones en los lípidos, como fue la hipertrigliceridemia, en presencia de hiperleptinemia.

Acerca de los valores de IMC y su relación con los niveles de leptina, nuestro estudio demostró lo que se ha observado en otros países. Observándose mayores niveles de leptina, mientras mayor es el IMC, lo cual sugiere que en nuestra población latina existe resistencia a la leptina. Conduciendo nuestro

pensamiento hacia investigación genética en los mexicanos, para determinar genes asociados a la resistencia a la leptina.

Así como en otros estudios que se revisaron en la bibliografía de este trabajo, este estudio también demostró que las mujeres tienden a presentar niveles más altos de leptina que en el grupo de hombres, lo cual nos habla de las diferencias que existen entre géneros, y que puede estar asociado incluso a las diferentes concentraciones de tejido adiposo que existen entre hombres y mujeres.

Es de interés para un futuro, el descifrar todas estas dudas que nacieron con este estudio. Por lo que se necesita ampliar el campo de investigación, en esta área de la neuroendocrinología, Sin embargo existen limitantes como son los altos costos de los reactivos para la determinación de esta hormona, así como las dificultades que existirían para seguir de forma prospectiva a los sujetos en estudio y el ajuste de las variables.

Consideramos que este estudio deja abierta una puerta para la entrada de múltiples trabajos que orienten la investigación hacia este campo de gran interés etiológico y posteriormente terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- McMahon M, B. J Skaggs, L. Sahakian, J. Grossman, J. FitzGerald, N. Ragavendra, C. Charles-Schoeman, M. Chernishof, A. Gorn, J. L Witztum, W. Kee Wong, M. Weisman, D. J Wallace, A. La Cava, B. H Hahn. 2011. High plasma leptin levels confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, and are associated with inflammatory oxidised lipids. *Ann Rheum Dis. USA.vol.70: 1619-1624.*
- 2.- Farooqi I.S, T. Wangensteen, S. Collins, W. Kimber, G. Matarese, J. M. Keogh, E. Lank, B. Bottomley, J. Lopez-Fernandez, I. Ferraz-Amaro, M. T. Dattani, O. Ercan, A. Grethe Myhre, L. Retterstol, R. Stanhope, J. A. Edge, S. McKenzie, N. Lessan, M. Ghodsi, V. De Rosa, F. Perna, S. Fontana, I. Barroso, D. E. Undlien, and S. O'Rahilly. 2007. Clinical and Molecular Genetic Spectrum of Congenital Deficiency of the Leptin Receptor. *N Engl J Med. UK. 356:237-47*
- 3.- Sánchez A. N. 2008. Enfermedad Cerebro Vascular en México. Epidemiología y pronóstico. Revista del ministerio de salud. México. ministeriodosalud.um.edu.mx.
- 4.- Rivera S., L. I. Miranda, J. Flores, A. Pérez, L. Torres, L. Agüero, H. González, D. Hernández. 2008. Prevención secundaria, diagnóstico, tratamiento y vigilancia de la enfermedad vascular cerebral isquémica. Guía de práctica clínica. México.
- 5.- Rosado J., Sánchez M., Galván R., Mendoza V. 2006. RELACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA CON LOS NIVELES SÉRICOS DE LEPTINA, ADIPONECTINA, IL- 6 Y FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α EN SUJETOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. Artemisa en línea. México. Vol 31: 115.
- 6.- García N., Sánchez M., Galván R., Mendoza V. 2006. HIPERCOLESTEROLEMIA, HIPERTRIGLICERIDEMIA Y RESISTENCIA A LA INSULINA COMO FACTORES DE RIESGO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ADULTOS MAYORES CON HIPERLEPTINEMIA. Artemisa en línea. México. Vol 31: 114.
- 7.- UCKAYA G., M. OZATA, A. SONMEZ, C. KINALP, T. EYILETEN, N. BINGOL, B. KOC, F. KOCABALKAN, I. C. OZDEMIR. 1999. Is Leptin Associated with Hypertensive Retinopathy? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. USA. Vol. 85, No. 2: 683-687.*
- 8.- Valerio A., M. Dossena, P. Bertolotti, F. Boroni, I. Sarnico, G. Faraco, A. Chiarugi, A. Frontini, A. Giordano, H. Liou, M. Grazia De Simoni, P.F. Spano, M. O. Carruba, M. Pizzi, E. Nisoli. 2009. Leptin Is Induced in the Ischemic Cerebral Cortex and Exerts Neuroprotection Through NF- κ B/c-Rel-Dependent Transcription. *Stroke. AHAJ. USA. 40: 610-617.*
- 9.- Auwerx J., B. Staels. 1998. Leptin. Reviw article. *Lancet. France. Vol. 351: 737-42.*
- 10.- Soöderberg S., B. Ahre´n, B. Stegmayr, O. Johnson, P.G. Wiklund, L. Weinehall, G. Hallmans, T. Olsson. 1999. Leptin Is a Risk Marker for First-Ever Hemorrhagic Stroke in a Population-Based Cohort. *Stroke. USA. Vol. 30:328-337.*
- 11.- Pisabarro R., E. Irrazábal, A. Recalde, E. Barrios, A. Arocena, B. Aguirre, J. M. García, J. Lorenzo. 1999. Leptina: una hormona secretada por el tejido adiposo. Primer estudio en muestra poblacional uruguayo. *Rev Med Uruguay. Vol.15: 43-48.*

- 12.- Khan S., O. R. Hamnvik, M. Brinkoetter, C. S. Mantzoros. 2012. Leptin as a Modulator of Neuroendocrine Function in Humans. *Yonsei Med J. USA.* 53(4):671-679.
- 13.- Signore A., F. Zhang, Z. Weng, YQ Gao, J. Chen. 2008. Leptin Neuroprotection in the Central Nervous System: Mechanisms and Therapeutic Potentials. *J Neurochem.* Vol. 106(5): 1977–1990.
- 14.- Savoia C., E. L. Schiffrin, 2004. Significance of recently identified peptides in hypertension: endothelin, natriuretic peptides, adrenomedullin, leptin. *Med Clin N Am USA.* Vol. 88: 39–62.
- 15.- Li W.C., K.Y. Hsiao, I.C. Chen, Y.C. Chang, S.H. Wang, K.H. Wu. 2011. Serum leptin is associated with cardiometabolic risk and predicts metabolic syndrome in Taiwanese adults. *Cardiovascular Diabetology. Taiwan.* Vol. 10:36.
- 16.- Liu J., K. R. Butler, S. G. Buxbaum, J. Hye Sung, B. W. Campbell, H. A. Taylor. 2010. Leptinemia and its Association with Stroke and Coronary Heart Disease in the Jackson Heart Study. *Clin Endocrinol (Oxf). USA.* Vol. 72(1): 32–37.
- 17.- Sierra-Johnson J., A. Romero-Corral, F. Lopez-Jimenez, A. Suresh, F. Sert, R. Wolk, V. Kristen. 2007. Relation of Increased Leptin Concentrations to History of Myocardial Infarction and Stroke in the US Population. *Am J Cardiol. USA.* Vol. 100(2): 234–239.
- 18.- Cabrera A. O. Martínez, G. Laguna, R. Juárez, V. Rosas, J. Loria, R. Medellín, R. Cerón, F. Sánchez, L. Álvarez, U. Rumbo. 2008. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en hospitales de la Ciudad de México. Estudio multicéntrico. *Med Int Mex.* Vol. 24(2):98-103.
- 19.- Zhang F., S. Wang, A. P. Signore, J. Chen. 2007. Neuroprotective Effects of Leptin Against Ischemic Injury Induced by Oxygen-Glucose Deprivation and Transient Cerebral Ischemia. *Stroke.USA.* Vol. 38:2329-2336.
- 20.- Shankar A., S. Syamala, J. Xiao, P. Muntner. 2012. Relationship between Plasma Leptin Level and Chronic Kidney Disease. *International Journal of Nephrology. USA.* doi:10.1155/2012/269532.
- 21.- Goldstein L., Adams R., Alberts M., Appel L., Brass L., Bushnell Ch., Culebras A., DeGraba T., Gorelick P., Guyton J., Hart R., Howard G., Kelly-Hayes M., Nixon J., Sacco R. Primary Prevention of Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke.* 2006;37:1583-1633.
- 22.- Longo D., Kasper D., Jameson J., Fauci A., Hauser S., Joseph L. Harrison 's Principles of Internal Medicine. Chapter 370. Cerebrovascular Diseases. 18th Edition. Editorial McGraw Hill. USA 2012.
- 23.- Sattar N., Wannamethee G., Sarwar N., Chernova J., Lawlor D., Kelly A. Wallace A., Danesh J., Whincup P. Leptin and Coronary Heart Disease. Prospective Study and Sitematic Review. *Journal of the American College of Cardiology.* Vol. 53, No. 2, 2009.
- 24.- Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2010, Para el Tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad.
- 25.- American Diabetes Association. Standars of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care.* Volume 36, Supplement 1, January 2013.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	1er año	2do año	3er año	4to año
Elección del tema a trabajar	X			
Revisión Bibliográfica		X		
Toma de las muestras y Registro de datos			X	
Proceso de la muestra y Análisis estadístico de los datos				X
Redacción del artículo y envío a publicación				X

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Nombre Completo:
- Edad (Fecha de nacimiento):
- Sexo:
- Lugar de nacimiento:
- # de Expediente:
- TA: Peso: Talla: IMC
- APNP:
 - Actividad física.
 - Ocupación.
 - Escolaridad.
- APP:
 - Hipertensión arterial sistémica? Tiempo de Dx y tratamiento actual:

 - Antecedentes de enfermedades cardiovasculares: Tiempo de evolución desde su diagnóstico y tratamiento actual.

 - Antecedentes de enfermedades metabólicas: dislipidemias, y disglucemias, así como obesidad y sobrepeso, tiempo de evolución de las mismas y su tratamiento, farmacológicos y dietético.

- Datos clínicos del Padecimiento Actual.

- Signos neurológicos de EVC.

- Hallazgos de TC simple al inicio y a las 72hrs.

Colesterol Total:

Colesterol LDL:

Colesterol HDL:

Triglicéridos:

Leptina:

Elaboró: Dr. Jorge L. García Sánchez