



CDMX
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“RELACIÓN NEUROTROFINAS (NGF, BDNF, GDNF Y NT3) CON
COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO Y ESTADO
PROINFLAMATORIO”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL

PRESENTADO
DRA. GARRO ALMENDARO ANA KAREN

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS
**DR. JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA
DR. CÉSAR IVÁN ELIZALDE BARRERA
DRA. MARÍA GUADALUPE FLORES ALCÁNTAR**

2018



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.

“RELACIÓN NEUROTROFINAS (NGF, BDNF, GDNF Y NT3)
CON COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO Y
ESTADO PROINFLAMATORIO”

Autor: Garro Almendaro Ana Karen

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo
Profesor Titular del Curso de Especialización en
Medicina Interna

Vo. Bo.

Dr. Federico Lazcano Ramírez
Director de Educación e Investigación

“RELACIÓN NEUROTROFINAS (NGF, BDNF, GDNF Y NT3)
CON COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO Y
ESTADO PROINFLAMATORIO”

Autor: Garro Almendaro Ana Karen

Vo. Bo.

Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca
Médico Base Medicina Interna Hospital General Xoco

Vo. Bo.

Dr. César Iván Elizalde Barrera
Médico Base Medicina Interna Hospital General Ticomán

Vo. Bo.

Dra. María Guadalupe Flores Alcántar
Jefe Enseñanza Hospital General Xoco

Agradecimientos

Cuando se entra a la Residencia, se piensa que 4 años es mucho tiempo, que será un camino largo y difícil, que no estamos preparados, que serás maltratado, múltiples dudas atacan, sabes que la carga de trabajo te superará y la cantidad de cosas a estudiar se volverá exorbitante, la verdad, es que suena a película de terror, sin embargo, siendo Residente, te das cuenta que aunque difícil, no es imposible, que cuatro años pasan en un parpadeo, que para ser médico, se debe ser constante, preparándote diario para intentar ser mejor cada día, que encontrarás personas maravillosas en tu camino, mismas que se harán parte de tu familia, maestros, hermanos y amigos que se convertirán en tu soporte durante los días difíciles, te das cuenta que las dudas nunca se irán, pero te vuelves más fuerte a ellas, de un momento a otro, te vuelves capaz de aquello pensabas no podías lograr y mientras van pasando los años, comprendes que sin saber en qué momento exacto paso, ahora puedes hacer todo lo que antes temías, al final, sabes con certeza, que esa película de terror a la que entrabas, en realidad es sólo una prueba para ser mejor médico y mejor ser humano.

Y es lo que nos lleva a esta tesis, tantas esperanzas, sueños, tiempo y personas son responsables y parte de este documento que podría tener vida, el primero al que debo agradecer por su paciencia, asesoría, conocimientos, confianza y tiempo, es al Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca, gracias, porque aun cuando estaba cansado, siempre tenía tiempo para ayudarme, gracias por la confianza que depositó en mí, no sólo para la Residencia, sino desde el Servicio Social, es el perfecto momento para decirle que usted es el responsable de que pudiera cumplir el sueño de investigar.

Gracias al Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra y Dr. José Juan Lozano Nuevo por crear un curso en donde el respeto al Residente, el conocimiento y la investigación para el bien mayor son la base de todo. Gracias a todos mis maestros en las diferentes sedes donde formé parte, por su tiempo y conocimiento. A mis compañeros Residentes, que a lo largo del tiempo se convirtieron en mi familia, mis hermanos, en especial Pakirri y Flanny, sin ustedes y su apoyo, nunca hubiera podido lograr las guardias difíciles, los días pesados, gracias por darme tantos recuerdos, risas, diversión y enseñanzas.

Y para finalizar, simplemente debía dejar lo mejor para el final, gracias a mi familia, gracias por tolerarme cuando estaba de malas o estresada, por cuidarme en mis post-guardias, por ayudarme cada vez que tenían oportunidad, por siempre estar presentes a cada paso que daba, simplemente sin ustedes nunca lo hubiera logrado, Mamá, Papá, Paola y Manuel, aunque sea poco en comparación, esta tesis es dedicada a ustedes.

Con cariño

Ana Karen Garro Almendaro (Confi)

PORTADA

Índice

Introducción	
Marco Teórico	9
Justificación	26
Planteamiento del Problema	26
Pregunta de Investigación	27
Hipótesis	27
Objetivos	28
Principal	
Específicos	
Secundarios	
Diseño del Estudio	28
Definición Operacional de Variables	29
Tamaño de la Muestra	30
Criterios	31
Inclusión	
Exclusión	
Eliminación	
Material y Métodos	32
Análisis Estadístico	33
Resultados	33
Discusión	44
Conclusiones	45

Perspectivas	45
Referencias Bibliográficas	47

Anexos

Consentimiento Informado	50
Hoja de Recolección de Datos	51

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

SÍNDROME METABÓLICO

La prevalencia mundial de Síndrome Metabólico (SM) varía entre un 10-84% esto a partir de la raza, región, sexo, etnia o criterio ocupado. La IDF estima que $\frac{1}{4}$ de la población mundial tiene SM. La "National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)", estima que un 5% de la población se encuentra en peso normal, un 25% está en sobrepeso y un 60% en obesidad. ¹

Se han determinado múltiples factores de riesgo asociados al SM, dentro de ellos se encuentra el nivel socio económico alto, el nivel educativo, la vida sedentaria, un IMC elevado, genético, antecedentes heredo familiares, tabaquismo y la dieta. ¹

Se sabe que el SM aumenta el riesgo de múltiples enfermedades crónicas, dentro de ellas la Diabetes Mellitus (DM), aumentando el riesgo hasta 5 veces más, de enfermedades cardiovasculares aumenta 2 veces el riesgo, de enfermedades cerebro vasculares de 2-4 veces y de infarto al miocardio en 3-4 veces más en un lapso de 5-10 años. Se sabe que el aumento de 2.25kg en un período de 16 años aumenta el riesgo de SM en un 45% y un aumento de más de 11cm en cintura aumenta el riesgo de SM en un 80%. ¹

La descripción del SM data desde 1920 con Kylin y Swedish que reportaron una asociación entre la hipertensión y la hiperglucemia, posteriormente en 1947 Vague asocia la obesidad visceral con anomalías metabólicas como enfermedad cardiovascular y DM, sin embargo no es hasta 1965, cuando la Asociación Europea Estudio Diabetes denomina al síndrome Hipertensión Hiperglucemia y Obesidad, cambiando el nombre en 1988 por Banting y Reaven por Síndrome X,

siendo renombrando en 1989 por Kaplan a el Cuarteto de la Muerte (Obesidad, Intolerancia Glucosa, Hipertrigliceridemia e Hipertensión), cambiando el nombre en 1992 a Síndrome de Insulino Resistencia, en 1988 la Organización Mundial de la Salud (OMS) da los primeros criterios diagnósticos, con posteriores cambios en 1999 por el Grupo Europeo Estudio Resistencia Insulina (EGIR), 2001 por la National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP/ATP), 2003 por la Asociación Americana Clínica Endocrinológica y en 2005 por la Federación Internacional Diabetes (IDF).¹

Actualmente se define al SM como el conjunto de factores fisiológicos, bioquímicos, clínicos y metabólicos que incrementan el riesgo de aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y DM, encontrándose alteraciones por dislipidemia aterogénica, hipertensión, intolerancia a la glucosa, estado pro-inflamatorio y estado protrombótico.¹

La definición ha venido cambiando desde 1998 hasta la última por la IDF en 2006. (Cuadro 1.)^{1,2,3,4}

Cuadro 1. Comparación de definiciones del SM ^{1,2,3,4}

Característica	OMS (1998)	EGIR (1999)	ATPIII (2001)	AACE (2003)	IDF (2006)
Resistencia Insulina	Glucosa Alterada Ayuno	Insulina Plasma Percentil >75	>110 mg/dL	Glucosa Alterada Ayuno	Diagnóstico DM2
Glucosa	Intolerancia Glucosa DM2			Intolerancia Glucosa	>100mg/dL
Peso	ICC >0.9 Hombre y >0.85 Mujeres IMC >30kg/m2	Circunferencia Cintura >94cm Hombre y >80 Mujeres	Cintura Cadera >102 Hombre y >88 Mujer	IMC >25kg/m2	Circunferencia Cintura Estandarizada
Lípidos	TG >150mg/dL HDL <35mg/dL Hombre y <39mg/dL Mujeres	TG >150mg/dL HDL >30mg/dL en Hombre y Mujer	TG >150mg/dL HDL <40mg/dL Hombre y <50mg/dL Mujeres	TG >150mg/dL HDL <40mg/dL Hombre y <50mg/dL Mujeres	TG >150mg/dL HDL <40mg/dL Hombre y <50mg/dL Mujeres
Presión Arterial	>140/90 mmHg	>140/90 mm/Hg	>130/85 mmHg	>130/85 mmHg	PAS >130 o PAD >85 mmHg
Otros	Microalbuminuria >20 mg/min	--	--	--	--

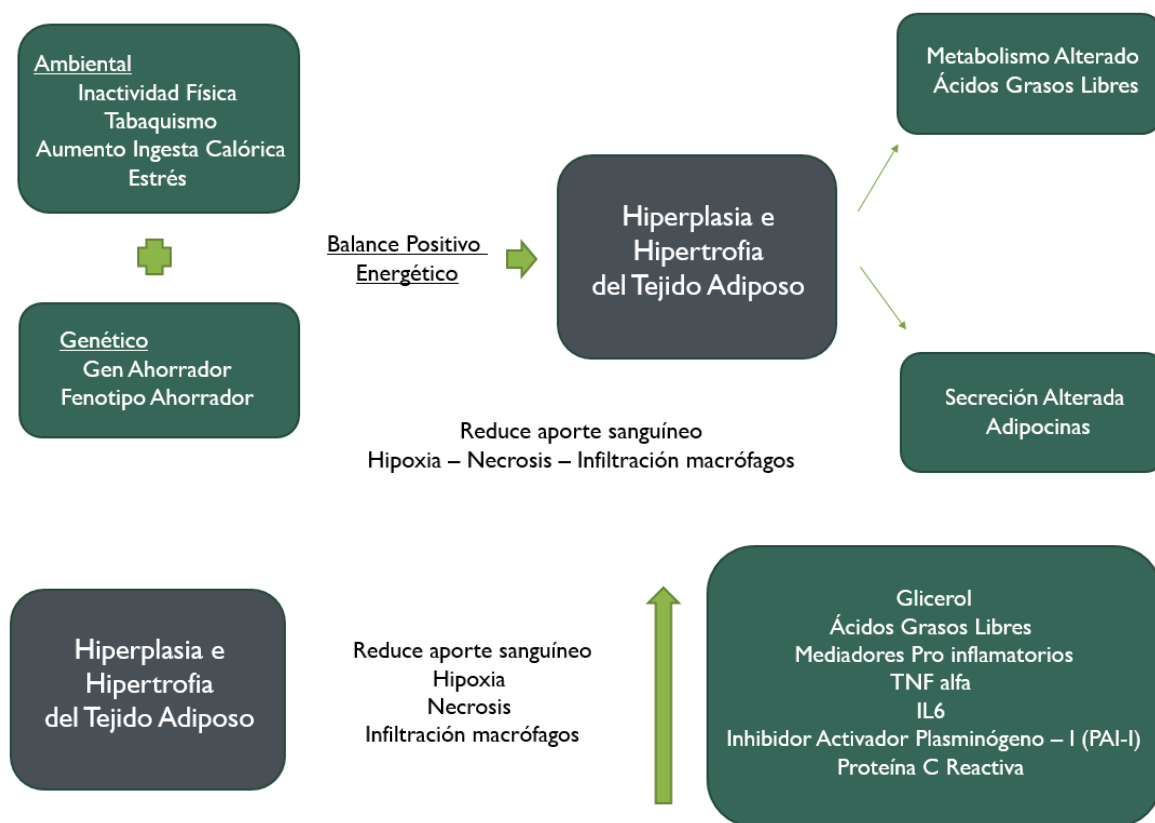
Organización Mundial de la Salud (OMS), Grupo Europeo Estudio Resistencia Insulina (EGIR), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP/ATP), Asociación Americana Clínica Endocrinológica (AACE), Federación Internacional Diabetes (IDF).

Agregándose diversos criterios metabólicos, diagnosticados a partir de diversos estudios, dentro de ellos se encuentra la distribución grasa anormal valorada a partir de Resonancia Magnética, Absorciometría dual de rayos X (DEXA) o marcadores adipocitos (leptina o adiponectina), la dislipidemia aterogénica determinada por valores de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL) y Apolipoproteína B, las disglucemias

diagnosticadas a partir de la prueba de intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina diagnosticada a partir de índice de Resistencia a la Insulina (HOMA-IR), el estado pro-inflamatorio caracterizado por niveles elevados de Proteína C Reactiva (PCR) y citosinas, estado protrombótico asociado con niveles elevados de fibrinógeno y factores fibrinolíticos como inhibidor tipo 1 del activador tisular de plasminógeno (PAI-I), factores hormonales por alteraciones en los ejes y desregulación vascular caracterizado por la disfunción endotelial. ¹

La fisiopatología se basa en la presencia de resistencia a la insulina, adiposidad visceral, dislipidemia aterogénica, disfunción endotelial, susceptibilidad genética, elevación de la presión arterial, presencia de un estado hipercoagulable y estrés crónico. ¹

Imagen 1. Fisiopatología Síndrome Metabólico



Genera una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos libres, con aumento en estos, generando un aumento en la síntesis de lipoproteínas y gluconeogénesis, que genera dislipidemia. Asociada a una insulino resistencia e hiperinsulinemia, con disfunción en la célula beta pancreática, condiciona la hiperglucemia. ¹

Se tiene una secreción alterada de adipocinas con un aumento en Leptina, Angiotensina II y Aldosterona, que generara activación en el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y en Sistema Nervioso Simpático, aumentando la reabsorción de sodio y la vasoconstricción, generando aumento en la presión, con un aumento en los factores VII, Factor V y PAI-I que se asocian con un aumento en el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, generando un estado proinflamatorio y protrombótico que condiciona un estado de hipercoagulabilidad. ¹

El SM es multifactorial; la presencia de adipocitos subcutáneos e intra-abdominales aumentan la cantidad de ácidos grasos libres circulantes y a nivel esplácnico, que inducen resistencia a la insulina en el músculo esquelético por inhibición de la captación de glucosa mediada por insulina, disfunción célula pancreática e incremento en la producción de PAI-I y fibrinógeno, la insulinoresistencia produce un aumento en los ácidos grasos libres, en la lipoproteína lipasa, disminución en HDL, aumento en producción de Lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y disminución en su aclaramiento, aumento en Factor Necrosis Tumoral alfa (TNF-alfa) aumenta la secreción de ácidos grasos libres, promueve insulinoresistencia e induce la apoptosis de adipocitos, aumento en PCR que se asocia con un incremento en la circunferencia de la cintura, aumento en la resistencia de insulina e hiperglucemia, aumento en IL6 que altera la sensibilidad de la insulina, suprime la lipoproteína lipasa y al asociarse con receptor en Hipotálamo controla el apetito y la ingesta calórica. ¹

Dentro de las citocinas más estudiadas se encuentra la adiponectina, leptina, Interleucina 6 (IL-6), PAI-1 y TNF-alfa.

La adiponectina es una proteína, que presenta homología con el C1q del complemento. Se sintetiza sólo en tejido adiposo, inhibe la gluconeogénesis hepática, la proliferación de músculo liso y remodelación arterial, incrementa la sensibilidad a la insulina, el transporte de glucosa y facilita la oxidación de ácidos grasos y regula el metabolismo de lípidos y glucosa, la ingesta de alimentos y el peso, con actividad antiinflamatoria al inhibir la actividad fagocítica y producción de TNF-alfa por macrófagos a célula espumosa, siendo modulada su secreción a partir de la IL-6. ^{1,5,6}

La leptina es una hormona proteica, codificada por el gen Ob del cromosoma 6, se produce en adipocitos, hipotálamo, ovario y placenta y es un regulador del apetito y metabolismo. Tiene un efecto antiobesidad bloqueando el neuropéptido Y, disminuyendo el apetito y favoreciendo a la pérdida de peso. Se ha encontrado que en las personas delgadas ésta se encuentra unida a las proteínas en un 50% y en las obesas se encuentra en su forma libre se incrementa en la obesidad y disminuye en la pérdida de peso, su receptor se encuentra en el hipotálamo activando el sistema nervioso simpático, generando una resistencia vascular periférica, se asocia con el control de la saciedad y gasto neuroendocrino y en caso de presentarse resistencia pierde la función de suprimir el apetito. ^{1,6}

La IL-6 es una citosina con propiedades inflamatorias y anti inflamatorias, con receptor a partir del hipotálamo ayudando al control del apetito y la ingesta calórica. ^{1,6}

PAI-1 es un inhibidor de serinproteasa, secretada a partir de los adipocitos intraabdominales, plaquetas y endotelio vascular, su efecto

está relacionado con la inhibición del factor activador de plasminógeno tisular (tPA), encontrándose elevada en estados proinflamatorios siendo un marcador de fibrinólisis alterada y de riesgo para trombos intravasculares. ^{1,6}

TNF-alfa es una hormona proteica, es una citocina proinflamatoria sistémica e inhibidor del apetito, es producida por diversas células. Induce la producción de IL-6 y su neutralización provoca un incremento a la sensibilidad de insulina, es un mediador paracrino en los adipocitos, generando un aumento en la secreción de ácidos grasos libres e induciendo dislipidemia aterogénica, se asocia con la apoptosis de adipocitos y promueve la insulinoresistencia al inhibir la vía de señalización del sustrato 1 del receptor de insulina. ^{1,6,7}

Se ha asociado con alteraciones genéticas y existen diversos estudios donde se estudia la interacción entre el factor ambiental. En 1962 Neel genera "thrifty genotype hypothesis", la hipótesis del genotipo ahorrador, donde se mencionaba que individuos donde su ambiente no proporcionaba un constante aporte de alimentos, maximizaba las probabilidades de supervivencia si podía almacenar la mayor cantidad de energía de reserva, por lo que genéticamente se preservara este tipo de genes, sin embargo en la actualidad este tipo de condición genética útil en momentos de desabasto, es desfavorable, ya que predispone a SM. ¹

El SM se caracteriza por presentar disfunción endotelial, estado de hipercoagulabilidad, estrés oxidativo y resistencia a la insulina,

La disfunción endotelial es secundaria a la alteración entre la vasodilatación dependiente del endotelio, una reducción en la elasticidad arterial y un acelerado proceso de aterosclerosis, esto secundario a diversos factores dentro de ellos, el estrés oxidativo,

hiperglucemia, productos avanzados de la glicación, ácidos grasos libres, citocinas proinflamatorias, que dañan al endotelio, generando una disminución en la óxido nítrico sintasa (NOS) y un incremento en las especies reactantes de oxígeno. ¹

El estado de hipercoagulabilidad genera un ambiente de tipo proinflamatorio, con aumento en las citocinas y reactantes de fase aguda, secundario a un aumento en los factores procoagulantes como Fibrinógeno, Factor VII, VIII, PAI-I y plaquetas, mismas que ayudan a perpetuar la disfunción endotelial. ¹

La resistencia a la insulina se caracteriza por una respuesta anormal al metabolismo de glucosa en los tejidos periféricos, generando hiperglucemia, misma que condiciona estado hiperinsulinémico, generando activación en los receptores de tirocincinasa que desencadenan las vías intracelulares de fosfoinositol 3 cinasa (PI3K) y MAP cinasas (MAPK). ¹

El estado proinflamatorio condiciona al estrés oxidativo que es causado por un desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno (ROS) y sistemas antioxidantes, dentro de las moléculas que comprenden al ROS se encuentran el oxígeno atómico, ozono, oxígeno singulete, superóxido, peróxido de hidrógeno, perodinitrito y radicales de hidroxilo, mismos que generan activación de las vías de señalización intracelular como MAPK y PI3, mismas que pueden producir daño a macromoléculas (ácidos nucleicos, proteínas, carbohidratos y lípidos). ¹

OBESIDAD

La obesidad es un trastorno de la nutrición que se considera factor de riesgo para varias anormalidades metabólicas, como la resistencia a la insulina, la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), el hígado graso no alcohólico

(HGNA), la disfunción endotelial (DE), esteatosis cardiaca (EC), el riesgo cardiovascular y se asocia a una morbi-mortalidad elevada.⁸

De acuerdo al panel de expertos del Instituto Nacional del Corazón y los Pulmones de los Estados Unidos, “la obesidad es una enfermedad crónica que resulta de la interacción del genotipo y el ambiente”. En 1997, la Organización Mundial de la Salud definió a la obesidad como “un exceso de grasa que se acumula en una cantidad tal que la salud puede verse afectada de una manera adversa”. En México, la obesidad representa un problema prioritario para la salud pública, ya que su elevada frecuencia sitúa al país en segundo lugar de prevalencia a nivel mundial, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, 7 de cada 10 mexicanos sufren de esta enfermedad, 71.3% (sobrepeso 38.8% y obesidad 32.4%), con prevalencia en obesidad abdominal de un 74% y con prevalencia en las mujeres con un 82.8% y en hombres con un 64.5%.⁸

Una escala para clasificar la obesidad es el índice de masa corporal (IMC), en la que el sujeto obeso es aquel con un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ y se subdivide en 3 clases (Cuadro 2).

Cuadro 2. Clasificación del Peso Corporal de Acuerdo al IMC en Adultos

- Bajo peso $IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$
- Peso Normal : $IMC 18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$
- Obeso: $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$

Grado 1: $IMC 30\text{--}34.9 \text{ kg/m}^2$

Grado 2: $IMC 35.0\text{--}39.9 \text{ kg/m}^2$

Grado 3: $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ (grave, extrema, o mórbida)

Actualmente se ha dividido a la obesidad a partir del riesgo metabólico que conlleva, obesidad sana o sin riesgo y obesidad de riesgo.

Se define al obeso sano como aquel individuo con un IMC $>30\text{kg/m}^2$ que no tiene insulinoresistencia o ningún otro factor de riesgo incluido. Otros autores mencionan al obeso sano como aquel que es insulinosensible y al obeso enfermo como el que es insulinoresistente.

Los obesos sanos suponen una subpoblación de obesos constituida aproximadamente de un 10-25% de obesos sin complicaciones, independientemente del grado de obesidad o duración de esta.

La diferencia se basa en la capacidad que tiene el obeso sano de acumular el exceso de grasa a nivel tejido adiposo subcutáneo, expandiendo o incrementando este tejido según se necesite, mientras que el obeso patológico, los depósitos de grasa se acumulan en la grasa visceral, rodeando hígado, pericardio, etc. Esta grasa se encuentra ligada a los factores de riesgo cardiovascular, como diabetes, hipertensión, hígado graso no alcohólico, hiperlipidemias en otras palabras al síndrome metabólico, así como de sus diversas complicaciones.

Se ha sugerido que la obesidad “de riesgo” se relaciona a un fenotipo inflamatorio, en el que se secretan de cierto número de citocinas pro inflamatorias o “adipocinas” como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina IL-6 e IL-18 así como la elevación de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva. Estas características y distribución de la grasa visceral y/o subcutánea podrían distinguir varios fenotipos metabólicos, cada uno con su perfil de acumulación de tejido adiposo, diferenciación de adipocitos, producción de adipocinas, inflamación y estrés oxidativo.⁹

El tejido adiposo es reconocido como un órgano endocrino dinámico, la secreción de una gran variedad de proteínas le permite participar en metabolismo, regulación de apetito, reproducción, coagulación y función cardiovascular. ¹⁰

El adipocito puede diferenciarse a partir de sus características metabólicas, su región y función, dentro de esta clasificación se encuentran los adipocitos blancos, siendo este el tipo celular más importante encontrado en el tejido adiposo humano, su función se basa en almacenamiento de energía, como triglicéridos y colesterol en forma de gotas intracelulares, es un importante regulador de la secreción de diversas citocinas como leptina y adiponectina. El adipocito café se puede observar en la región supraclavicular, paravertebral, mediastinal y es otro tipo de tejido de depósito en el adulto, contiene múltiples gotas de lípidos, posee a nivel mitocondrial la proteína desacoplante tipo 1, que puede ser activada para la producción de calor a través del sistema nervioso simpático y el tejido adiposo beige o "brite" es de utilidad termogénica, se encuentra disperso entre el tejido blanco, se caracteriza por tener múltiples gotas con lípidos y proteínas desacoplantes tipo 1 a nivel mitocondrial. ¹⁰

Estas capacidades metabólicas son heterogéneas, dependientes del sitio de depósito, que puede ser: subcutánea (80%) o visceral (20%)

La Resistencia a la Insulina es el mejor marcador clínico de afectación metabólica en los obesos sanos y patológicos, asociándose el tipo de obesidad y la inflamación como marcadores posibles para diferenciar al sano del enfermo. Dentro de estos marcadores inflamatorios estudiados, destaca la Proteína C reactiva, la Adiponectina, estando ésta elevada se considera un factor protector y relacionándolo con el obeso sano, la ghrelina; encontrándose asociación con el IMC de forma

indirectamente proporcional pero sin estudios donde se correlacione con la obesidad sana y enferma. ⁹

Normalmente la obesidad se caracteriza por inflamación crónica, entre los biomarcadores de inflamación son las llamadas citosinas que son producidas por los adipocitos y macrófagos. Las principales son TNF-alfa, IL6, Leptina, Adiponectina y Resistina. Esto secundario a una infiltración del tejido adiposo por células del sistema inmune. Se sabe que la PCR y el TNF-alfa se relacionan con un aumento del tejido adiposo, que estimulan la producción de IL-6 estimulando a su vez a la producción de proteínas de fase aguda en el hígado como la PCR y el fibrinógeno. Siendo posible predecir el aumento en el tejido adiposo y de la hiperinsulinemia a partir de estos biomarcadores, Agregándose a las citosinas mencionadas, el endotelio vascular provee de igual forma de agentes trombogénicos como el inhibidor tipo 1 del activador tisular de plasminógeno (PAI-1) y agentes trombolíticos como el activador tisular de plasminógeno (atP), provocando una reactividad endotelial, que aumenta los receptores de membrana endotelial, como las moléculas de adhesión intracelular y vascular (ICAM-1 y VCAM) y la P-selectina, que generan daño endotelial. ⁹

FACTORES NEUROTRÓFICOS

Factores tróficos, son familias de polipéptidos clasificados según la similitud en sus aminoácidos y función, cada familia participa en los procesos de migración, crecimiento, diferenciación y supervivencia celular. Los factores que regulan en las células nerviosas se denominan neurotróficos, son proteínas que favorecen la supervivencia de las neuronas, esto a partir de su unión a receptores celulares p75 y TRK que estimulan la supervivencia, crecimiento, diferenciación y proliferación celular. ¹¹

Dentro de estos factores se encuentran: Familia de Neurotrofinas (Factor de Crecimiento Neuronal (NGF), Factor Neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), Neurotrofina 3 (NT3), Factor de crecimiento Nervioso derivado de la línea celular glial (GDNF), Neurotrofina 4/5 (NT4/5), Neurotrofina 6 [NT6], Neurotrofina 7(NT7), Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF), Familia de Factores Crecimiento Similar a la Insulina (IGF).¹¹

Factor de Crecimiento Nervioso, es una proteína secretada por las células diana de una neurona, es crítico para la supervivencia y mantenimiento de las neuronas simpáticas y sensoriales, se activa a partir de la unión con el receptor de alta afinidad Tirosincinasa A (TrkA).

Factor Neurotrófico derivado del cerebro, se encuentra a nivel de sistema nervioso central y periférico, ayuda en la supervivencia de las neuronas, potencia el crecimiento, diferenciación neuronal y sinapsis. Activo en el hipocampo, corteza, cerebelo y área ventral tegmental. Permite la Neurogénesis.

NNT1, es conocida también como Factor-3 estimulador de las células B (BSF-3) o Factor de las citoquinas (CLCF1), es una citosina perteneciente a la familia de IL6. Se encuentra en los ganglios linfáticos y bazo, compuesta por 225 aminoácidos y un peso de 22kDa.

NT3, tiene actividad dentro del sistema nervioso periférico y central, ayuda en la supervivencia, diferenciación neuronal y ayuda a potenciar el crecimiento y sinapsis. Tiene capacidad para activar los receptores Tirosina cinsa C (TrkC) y Tirosina cinsa (TrkB).

NT4, se expresa a partir del receptor de tirosina quinasa TrkB.

Factor de crecimiento Epidérmico, tiene funciones tróficas en diversas células, dentro de ellas las neuronales, durante el desarrollo del sistema

nerviosos central, a partir de receptores con actividad tirosina cinasa actuando a partir de 3 vías metabólicas, MAPK, PI3K y Fosfolipasa C gamma (PLC-gamma).

Factor de crecimiento Fibroblástico, son polipéptidos ligados a heparina involucrándose en procesos de crecimiento y supervivencia celular, a nivel neuronal, participando en la neurogénesis, en la regulación de la guía axónica y en la sinaptogénesis, esto a partir de 3 cascadas de transducción, MAPK, PI3K y PLC-gamma.

Las Neurotrofinas actúan sobre 2 tipos de receptores: Alta Afinidad de Tirosina cinasa (TrkA, TrkB y TrkC) y Baja Afinidad o Receptor Común (p75). Tras la interacción con los receptores de TrK se inicia la señalización por GTPasas Ras y Rap1, que activan a la familia de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), involucradas en la supervivencia y diferenciación neuronal. Otra vía activada a partir del receptor de Alta afinidad es la Proteína Fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3-K) que fosforila la proteína cinasa B (PKB) que se relaciona con la inactivación de proteínas apoptóticas. La activación del Receptor de Baja Afinidad es regulada por péptidos precursores y su blanco es la vía apoptótica. ¹¹

El Factor de Crecimiento Epidérmico interactúa con 4 tipos de receptores con actividad tirosina cinasa, activando 3 vías metabólicas: MAPK, PI3-K y Fosfolipasa C – gamma (PLC-gamma). El factor de Crecimiento Fibroblástico es un conjunto de polipéptidos ligados a heparina y están involucrados en procesos de crecimiento y supervivencia, a nivel neuronal se asocian a procesos como neurogénesis, regulación axónica y la sinaptogénesis; La señalización activada a partir de receptor tirosina cinasa involucra a las vías MAPK, PI3-K y PLC-gamma.

Los Factores de Crecimiento Similares a la Insulina (IGF-I e IGF-II), se asocia a los procesos de crecimiento, sobrevivencia y diferenciación neuronal. IGF-i se expresa principalmente en el desarrollo del sistema nervioso a través del receptor de Insulina, permite la activación de MAPK y PI3-K, participando en mecanismos antiapoptóticos y promueve la neurogénesis.

El estrés oxidativo es causado por un desequilibrio entre la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y sistemas antioxidantes. Las moléculas que comprenden las ROS son Oxígeno atómico, Ozono, Oxígeno singulete, Superóxido, Peróxido de Hidrógeno, Peroxinitrito y el Radical Hidroxilo. Estas activan las vías de señalización intracelular como MAPK, PI3-K, PLC-gamma, JNK y JAK. Este estrés puede producir daño a las macromoléculas (ácidos nucleicos, proteínas, carbohidratos y lípidos), así como a nivel celular regular la sobrevivencia o muerte neuronal. ¹¹

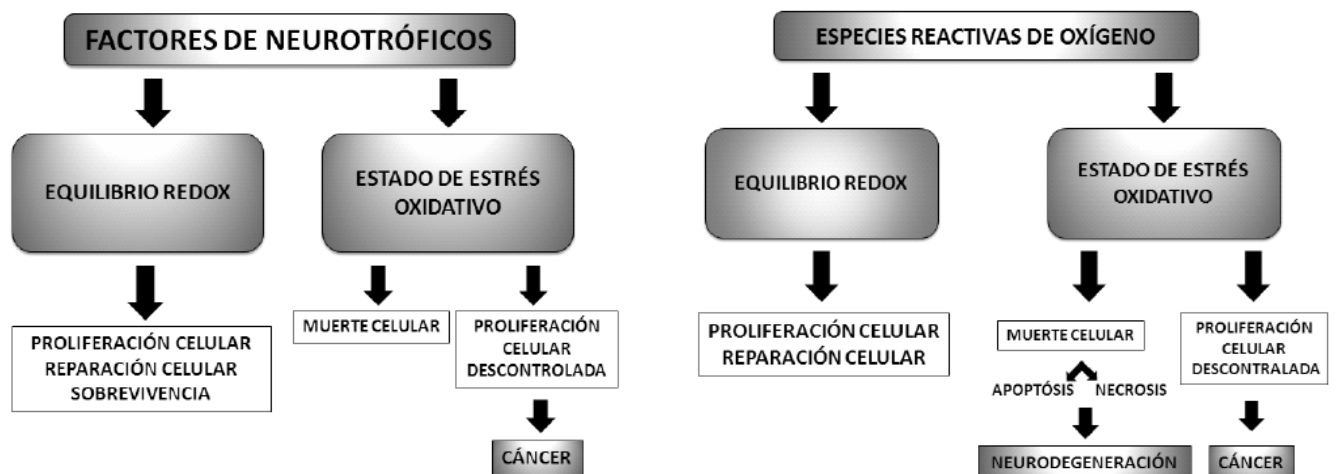
Los Factores Neurotróficos contrarrestan al Estrés Oxidativo. El NGF suprime la formación de radicales libres a partir de MAPK, La concentración de BDNF disminuye por el Estrés Oxidativo que causa una dieta alta en grasas saturadas y BDNF aumenta cuando se realiza ejercicio disminuyendo concentraciones de radicales libres, generando una disminución en la memoria espacial. BDNF, NT3 y NT4/5 tiene efectos protectores sobre la muerte neuronal inducida por estrés oxidativo activando las vías MAPK y PI3-K. NGF promueve la sobrevivencia celular a través de la regulación del factor de transcripción de la proteína ligada al elemento de respuesta AMPc (CREB) ante el estrés oxidativo por ROS. ¹¹

ROS pueden inducir a la activación de receptores pertenecientes a factores de crecimiento. Los Factores de crecimiento son capaces de

activar vías que llevan a la producción de ROS. Algunos ejemplos son: EGF puede activar a la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) que puede generar altos niveles del radical de óxido nítrico. EGF y PDGF pueden generar H₂O₂. Las cascadas de señalización MAPK y PI3-K pueden ser activadas tanto por ROS como por factores de crecimiento y pueden promover la supervivencia o muerte celular. ¹¹

Se han determinado nuevas vías de señalización a nivel neuronal, a partir del receptor p75, paralelas a las inducidas a partir de TrK, recientes estudios realizados en cultivos de tejido neuronal hipocampal, identifican LM11As, esta molécula posee una acción dual, al estimular la supervivencia y bloquear la vía señalización de muerte celular al antagonizar la inducción por p75, lo que lo vuelve un posible blanco terapéutico como regulador de muerte celular neuronal. ¹²

Imagen 2. Factores Neurotróficos y Estrés Oxidativo. ¹¹



Nuevas hipótesis de la fisiopatología de la SM han sido estudiadas, se ha asociado con un incremento en la actividad simpática, con alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, la inflamación crónica subclínica asociada a infecciones, múltiples citocinas proinflamatorias, los efectos de las adipocinas, estrés psicoemocional y

las neurotrofinas y mastocitos en el metabolismo de carbohidratos y lípidos.^{13, 14}

La vía de señalización actualmente estudiada, nos habla sobre un aumento en citocinas proinflamatorias (IL6, TNfalfa e IL1), que eleva los niveles de NGF, mismo que activa el sistema autonómico, generando una alteración en el balance de neurotransmisores, dentro de ellos el neuropéptido Y, con aumento en la ingesta de alimentos, obesidad secundaria, aumento en valor de leptina, a su vez alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, con aumento en hormona liberadora de corticotropina (CRH) y cortisol, un aumento en la células inmunes, con degranulación de mastocitos y mayor desequilibrio inmunológico, con un estado proinflamatorio, mismo que desencadenará la insulino resistencia.

13, 14

Se han realizado diversas hipótesis sobre la relación existente entre SM y los factores neurotróficos, esto asociado a la respuesta inflamatorio sistémica del paciente con SM, se han identificado valores alterados de neurotrofinas elevados en artritis reumatoide, lupus, asma y disminuidos en los síndromes coronarios agudos,^{15, 16} el estudio "Circulating nerve growth factor levels in relation to obesity and the metabolic syndrome in women", refiere niveles elevados de neurotrofinas (neurotrofinemia), puede verse asociado a la etiopatogenia y mecanismos reguladores de alteraciones metabólicas, evalúan los niveles de neurotrofinas en mujeres con obesidad y SM, se incluyeron 146 mujeres con diferentes grados de adiposidad, con y sin SM y se midieron niveles en plasma de NGF, encontrándose que estos niveles fueron 1.4 veces superiores en los pacientes con sobrepeso y obesidad, con niveles más bajos en relación al paciente con obesidad mórbida. Se correlaciono con valores de índice masa corporal (IMC) y circunferencia de la cadera.¹⁷

Justificación

Se ha catalogado al SM como un factor que aumenta la inflamación sistémica, a partir de diversas sustancias secretadas por los adipocitos o inducidas por los mismo. Recientes estudios asocian a los factores neurotróficos en especial BDNF y NGF con los diversos trastornos alimenticios, dentro de ellos la obesidad, sin embargo no se ha demostrado de forma concluyente su asociación con los factores proinflamatorios coexistentes así como con los diversos componentes del síndrome metabólico.

Planteamiento del Problema

Los factores neurotróficos se asocian con diversos desórdenes alimenticios y mantienen vías de señalización asociadas al equilibrio de óxido-reducción, sin embargo no se han determinado su valor en los componentes del SM ni su asociación con factores proinflamatorios y prooxidantes

Pregunta de Investigación

¿Las neurotrofinas NGF, BDNF, GDNF y NT3 se asocian con los componentes del SM y los factores proinflamatorios?

Hipótesis

$H_0 = r_{xy} = 0$

El valor sérico de los factores neurotróficos no presenta relación con el estado pro-inflamatorio y pro-oxidante en los pacientes con SM.

$H_a = r_{xy} \neq 0$

El valor sérico de los factores neurotróficos presenta relación con el estado pro-inflamatorio y pro-oxidante en los pacientes con SM.

X= Factores Neurotróficos

Y= Factores Proinflamatorios – SM

Objetivos

Principal:

- Evaluar la relación entre los factores neurotróficos y el estado proinflamatorio y prooxidante en pacientes con SM.

Específicos:

- Caracterizar los atributos clínico-demográficos de la población de estudio.
- Determinar los valores séricos de factores neurotróficos
- Determinar el valor sérico de marcadores pro-inflamatorios: PCR, VSG
- Relacionar el valor de los factores neurotróficos con los de PCR y VSG.

Secundarios.

- Relacionar los valores de factores neurotróficos con:
 - a) El número acumulativo de componentes de SM (criterios IDF (2006))
 - b) Marcadores proinflamatorios alternos como el índice neutrófilo/linfocito

Diseño

- Retrospectivo
- Transversal
- Observacional
- Analítico

Caracterización de Variables

Cuadro 3. Definición Operacional de Variables

Variable	Fuente	Definición Operacional	Método de Medición	Unidad	Escala de Medición
Factores Neurotóxicos	Plasma	Concentración plasmática de los factores neurotróficos: Factor de Crecimiento Nervioso (NGF) Factor Neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) Neurotrofina-3 (NT-3)	Ensayo inmunoenzimático tipo ELISA	ng/dL pg/dL	Cuantitativa Continua
IMC	Antropometría	Fórmula: $\text{Peso}/(\text{Talla})^2$	Medición de Peso en Kg y Talla en cm al cuadrado	kg/m ²	Cuantitativa Cualitativa
ICC	Antropometría	Fórmula: Cintura/Cadera	Medición de Cintura y Cadera	cm	Cuantitativa Continua
Índice Neutrófilo Linfocito	BH	Relación entre valores Neutrófilo/Linfocito	Relación N/L		Cuantitativa Continua
Perfil Lipídico	Suero	Toma de muestra sanguínea	Determinación Bioquímica	mg/dl	Cuantitativa Discreta
PCR	Suero	Concentración de proteína C reactiva	Amplificación de pequeñas regiones de ADN	mg/dL	Cuantitativa Continua
VSG	Suero	Velocidad de Sedimentación Globular	Velocidad con la que se sedimentan los eritrocitos	mm/h	Cuantitativa Continua
Número componentes síndrome metabólico	Información clínica del paciente	De acuerdo a criterios diagnósticos IDF (2006)	Antropometría y laboratorio	Número de componentes	Cuantitativa Continua

Tamaño de la Muestra

$$n = [(Z\alpha + Z\beta) / 0.5 \log[(1+r)/(1-r)]]^2 + 3$$

$$Z\alpha = 1.96$$

$$Z\beta = 0.84$$

r = valor correlación

$$n = [(Z\alpha + Z\beta) / 0.5 \log[(1+r)/(1-r)]]^2 + 3 \quad n = n1 / 1 + (n1 / \text{población existente})$$

$$n = [(2.8) / 0.5 * \log[(1+0.245/1-0.245)]]^2 + 3 \quad n = 84 / 1 + (84/129)$$

$$n = [(2.8) / 0.5 * \log[(1.245/0.755)]]^2 + 3 \quad n = 84/1.65$$

$$n = [(2.8) / (0.309)]^2 + 3 \quad \mathbf{n = 50}$$

$$n = [9]^2 + 3$$

$$n = 81 + 3$$

$$\mathbf{n = 84}$$

Más Pérdidas del 20%

$$\mathbf{n = 60}$$

Criterios

Inclusión

- Ambos Sexos
- Edad entre 20 años y 60 años
- Paciente con Sobrepeso
- Paciente con Obesidad
- Cintura >80cm en mujer y >90 en hombres
- Tg >150mg/dL
- HDL <40mg/dL en hombre y <50mg/dL en mujer
- TA >130/85mmHg
- Glucosa >100mg/dL

Exclusión

- Paciente con enfermedades crónico degenerativas
- Paciente con enfermedades autoinmunes

Eliminación

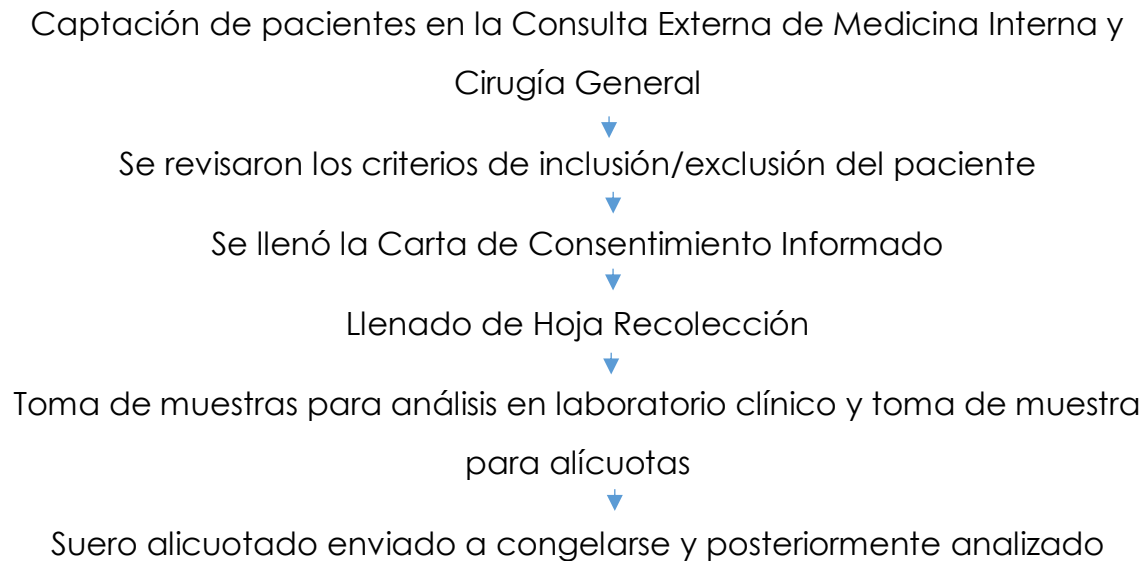
- No aceptó continuar con el estudio
- Información incompleta para el estudio

Material y Métodos

Se realizó protocolo de estudio en Hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, con previa aceptación del Comité de Bioética del Hospital General Xoco, de acuerdo a NOM-890890 bajo los lineamientos de la Declaración de Helsinki. Se reclutaron pacientes que asistían a la consulta externa de Medicina Interna y Cirugía General.

Se informó al paciente sobre el estudio a realizar y se pidió su consentimiento informado para la toma de muestras y uso de datos, a partir del formato de consentimiento informado, se recabó historia clínica, así como medidas antropométricas (talla, peso, cintura, cadera) y toma de laboratorios generales (perfil lipídico, química sanguínea, biometría hemática, ácido úrico y HbA1c), así como muestra extra para análisis de factores neurotróficos (BDNF, GDNF, NGF y NT3).

Flujograma de Evaluaciones



Análisis Estadístico

Análisis Descriptivo: Medidas de resumen para las características demográficas, así como prueba para distribución de la población. El análisis Inferencial se realizó mediante pruebas de correlación por Pearson, t de Student y ANOVA para análisis de medias. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0.05$.

Se ocupó programa estadístico IBM SPSS Statistics 20 y GraphPad Prism 7.03.

Resultados

Se incluyeron 60 pacientes, con un total de 40 mujeres (66.7%) y 20 hombres (33.3%), con una media en la edad de 33.5 años \pm 10.2, peso 90.5 \pm 16.7 kg, IMC 33.8 \pm 5.06, ICC 0.96 \pm 0.07, se realizó diagnóstico de DM2 a 7 pacientes con media de Hemoglobina glicada (HbA1c) en 5.78 \pm 1.37, así como diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) en 5 pacientes. Dentro de las características obtenidas en los laboratorios realizados a parte de los necesarios para diagnóstico de Síndrome Metabólico (SM) se encontró un valor de Ácido úrico dentro de la normalidad 5.99 \pm 1.37 y cifras elevadas de Colesterol total de 200.42 \pm 40.71. (Cuadro 4. Cuadro 5.)

Cuadro 4. Características Demográficas

Variable	
Sexo	
• Femenino	40 (66.7%)
• Masculino	20 (33.3%)
Edad (años)	33.5 ± 10.2
Peso (kg)	90.5 ± 16.7
Talla (cm)	163 ± 23.1
Índice Masa Corporal (IMC)	33.8 ± 5.06
Índice Cintura Cadera (ICC)	0.96 ± 0.07
Tensión Arterial Media (mmHg)	97 ± 11.4
DM2	
• No	53 (88.3%)
• Si	7 (11.7)
HAS	
• No	55 (91.7%)
• Si	5 (8.3%)

Cuadro 5. Características Laboratorio

Variable	
HbA1c (mg/dL)	5.78 ± 1.37
Ácido Úrico (mg/dL)	5.99 ± 1.5
Colesterol (mg/dL)	200.42 ± 40.71

Análisis demográfico con resultados que se muestran medias ± D.E, así como n (%), dependiendo de la naturaleza de cada variable.

Se realizaron marcadores pro-inflamatorios generales, dentro de ellos VSG con media 12.4 ± 9.25 , PCR con 1.1 ± 2.5 y índice Neutrófilo Linfocito con valor media 2.28 ± 1.39 . (Cuadro 6.).

Cuadro 6. Factores Inflamatorios

Variable	Media
VSG (mm/h)	12.4 ± 9.25
PCR (mg/dL)	1.1 ± 2.5
Índice Neutrófilo Linfocito (NtLR)	2.28 ± 1.39

Análisis Demográfico con valores de media y desviación estándar.

Se realizó prueba de ELISA para los Factores Neurotróficos encontrándose niveles séricos de BDNF 0.067 ± 0.014 , GDNF 0.123 ± 0.05 , NGF 3.461 ± 0.275 y NT3 0.166 ± 0.025 . (Cuadro 7.)

Cuadro 7. Factores Neurotróficos

Factor Neurotrófico	Media
BDNF (ng/dL)	0.067 ± 0.014
GDNF (pg/dL)	0.123 ± 0.05
NGF (pg/dL)	3.461 ± 0.275
NT3 (pg/dL)	0.166 ± 0.025

Análisis de factores neurotróficos con valores de media y desviación estándar.

Se realizó prueba Pearson para correlación con los diversos componentes del SM por separado y en conjunto con los diversos factores neurotróficos, sin encontrarse correlación significativa con BDNF (Cintura $r -0.05$ $p 0.32$; TAS $r -0.034$ $p 0.42$; TAD -0.13 $p 0.23$; Glucosa $r 0.037$ $p 0.38$; HDL $r 0.017$ $p 0.44$; Triglicéridos $r 0.047$ $p 0.35$), NT3 (Cintura $r 0.21$ $p 0.09$; TAS $r 0.34$ $p 0.06$; Glucosa $r 0.17$ $p 0.18$; HDL $r -0.11$ $p 0.37$; Triglicéridos $r 0.18$ $p 0.16$), con correlación significativa para TAD ($r 0.44$ $p 0.013$), así como con el conjunto de Componentes del Síndrome Metabólico (SM) ($r 0.33$ $p 0.0096$), NGF (Cintura $r 0.04$ $p 0.72$; TAD -0.17 $p 0.34$; Glucosa $r 0.046$ $p 0.72$; HDL $r 0.017$ $p 0.89$; Triglicéridos $r -0.091$ $p 0.48$), con correlación negativa significativa para TAS ($r -0.41$ $p 0.02$) y GDNF (Cintura $r -0.008$ $p 0.95$; TAS $r -0.21$ $p 0.25$; TAD -0.15 $p 0.4$; Glucosa $r -0.07$ $p 0.58$; HDL $r 0.02$ $p 0.87$; Triglicéridos $r -0.14$ $p 0.27$), con correlación negativa positiva y significativa para el conjunto de componentes del SM ($r -0.28$ $p 0.029$). (Imagen 3. Imagen 4. Imagen 5. Imagen 6.)

Se realizó prueba Pearson para correlación de factores pro-inflamatorios y factores neurotróficos, encontrándose valores no significativos para BDNF – PCR ($r 0.149$ $p 0.13$), BDNF – VSG ($r -0.081$ $p 0.27$), NT3 – PCR ($r 0.025$ $p 0.85$), NT3 – VSG ($r 0.19$ $p 0.15$), NGF – PCR ($r -0.25$ $p 0.057$), NGF – VSG ($r 0.073$ $p 0.58$), y GDNF – PCR ($r -0.2$ $p 0.12$), GDNF – VSG ($r -0.096$ $p 0.47$).

Se realizó prueba Pearson para correlación de NtLR y Factores Neurotróficos encontrándose valores no significativos con BDNF ($r 0.044$ $p 0.36$), NT3 ($r -0.082$ $p 0.53$), NGF ($r -0.047$ $p 0.72$), y NGDF ($r -0.14$ $p 0.27$).

Se realizó prueba Pearson para correlación entre NtLR y los diversos factores Neurotróficos, sin encontrarse significancia estadística (BDNF r

0.044 p 0.73, GDNF r -0.14 p 0.27, NGF r -0.047 p 0.72 y NT3 r -0.082 p 0.53), presentando correlación negativa significativa con el conjunto de componentes del síndrome metabólico (r -0.29 p 0.023).

Se dividió a los pacientes a partir del número de componentes del síndrome metabólico que presentaban (Cuadro 8. Cuadro 9.). Posteriormente se dividió cada uno de los factores Neurotróficos con respecto al número de componentes del SM y se realizó prueba ANOVA.

Se juntaron los grupos con los pacientes que sólo presentaban de 1 a 2 componentes del SM, otro grupo con aquellos que poseían 3 componentes y un tercer grupo con aquellos que tenían de 4 a 5 componentes, encontrándose diferencia significativa entre los grupos de GDNF (p 0.049), y NT3 (p 0.047).

Posteriormente se dividió en grupos entre los que cumplían con el diagnóstico de SM (más de 3 criterios presentes) y los que no, realizándose diferencia de medias con prueba "t student", encontrándose diferencias significativas para GDNF (0.024), y NT3 (p 0.034). (Imagen 7. Imagen 8.)

Se reagruparon los valores de factores Neurotróficos a partir del número de componentes del SM y se realizó una diferencia de medias a partir de prueba "t student" obteniéndose 4 grupos (SM 1-2, SM 3, SM 4-5 y SM 3+) y se correlacionaron con los valores de los marcadores pro-inflamatorios (VSG y PCR).

(Cuadro 10. Cuadro 11. Cuadro 12. Cuadro 13.)

Cuadro 8. Componentes de SM

Número de Componentes	Porcentaje
1	8.3
2	18.3
3	38.3
4	33.3
5	1.7

Porcentajes de cada componente

Cuadro 9. Características componentes SM

Variable	Media
Glucosa (mg/dL)	76.7 ± 33.5
Cintura (cm)	109 ± 12.7
Triglicéridos (mg/dL)	253.42 ± 140.5
HDL (mg/dL)	36.4 ± 7.6
Tensión Arterial Sistólica (mmHg)	124.33 ± 19.2
Tensión Arterial Diastólica (mmHg)	82.7 ± 10.45

Análisis bioquímico con valores de media y desviación estándar.

Cuadro 10. Correlación valor sérico BDNF por grupo SM y Factores Proinflamatorios

Factor	SM 1-2	SM 3	SM 4-5	SM 3+
Proinflamatorio				
PCR (mg/dL)	p 0.038	p 0.32	p 0.62	p 0.33
	r 0.53	r 0.21	r 0.11	r 0.15
VSG (mm/h)	p 0.5	p 0.66	p 0.8	p 0.6
	r -0.18	r -0.09	r -0.046	r -0.06

Valor p en la diferencia de medias entre BDNF y Factores Proinflamatorios

Cuadro 11. Correlación valor sérico GDNF por grupo SM y Factores Proinflamatorios

Factor	SM 1-2	SM 3	SM 4-5	SM 3+
Proinflamatorio				
PCR (mg/dL)	p 0.012	p 0.55	p 0.95	p 0.77
	r -0.63	r 0.129	r 0.014	r 0.04
VSG (mm/h)	p 0.95	p 0.61	p 0.5	p 0.4
	r 0.014	r -0.1	r -0.14	r -0.12

Valor p en la diferencia de medias entre GDNF y Factores Proinflamatorios

Cuadro 12. Correlación valor sérico NGF por grupo SM y Factores Proinflamatorios

Factor	SM 1-2	SM 3	SM 4-5	SM 3+
Proinflamatorio				
PCR (mg/dL)	p 0.015 r - 0.6	p 0.44 r 0.16	p 0.84 r -0.04	p 0.96 r 0.006
VSG (mm/h)	p 0.6 r -0.13	p 0.43 r 0.17	p 0.7 r 0.08	p 0.4 r 0.12

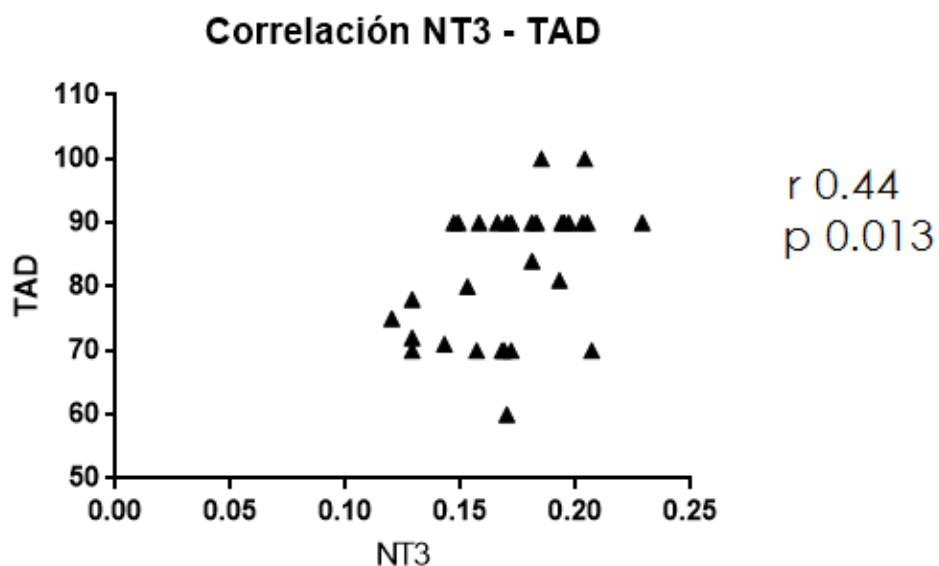
Valor p en la diferencia de medias entre NGF y Factores Proinflamatorios

Cuadro 13. Correlación valor sérico NT3 por grupo SM y Factores Proinflamatorios

Factor	SM 1-2	SM 3	SM 4-5	SM 3+
Proinflamatorio				
PCR (mg/dL)	p 0.66 r 0.12	p 0.44 r 0.16	p 0.084 r 0.04	p 0.45 r 0.117
VSG (mm/h)	p 0.8 r -0.06	p 0.16 r 0.24	p 0.4 r 0.2	p 0.11 r 0.2

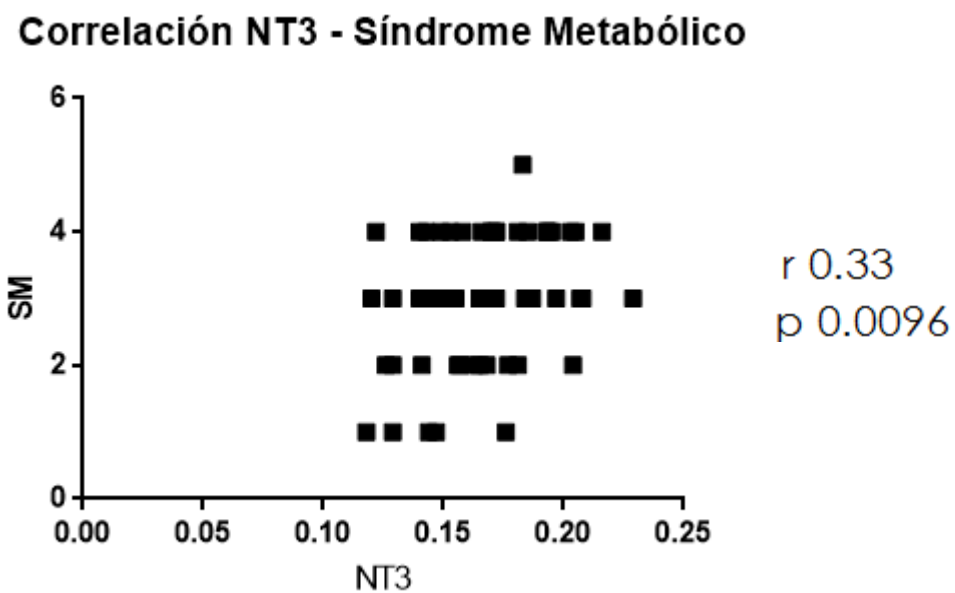
Valor p en la diferencia de medias entre NT3 y Factores Proinflamatorios

Imagen 3.



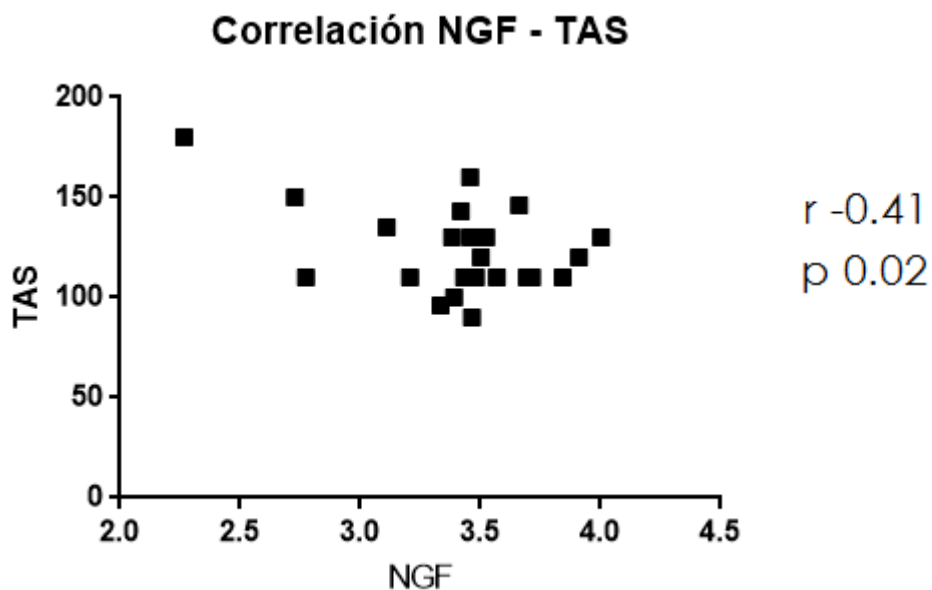
Correlación entre factor Neurotrófico (NT3) y valor de Tensión Arterial Diastólica (TAD).

Imagen 4.



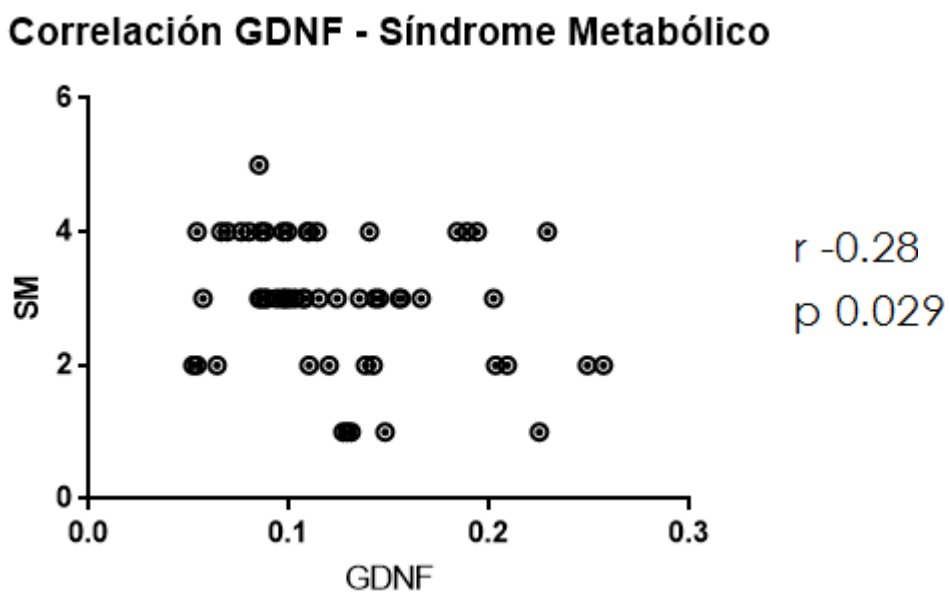
Correlación entre factor Neurotrófico (NT3) y Síndrome Metabólico.

Imagen 5.



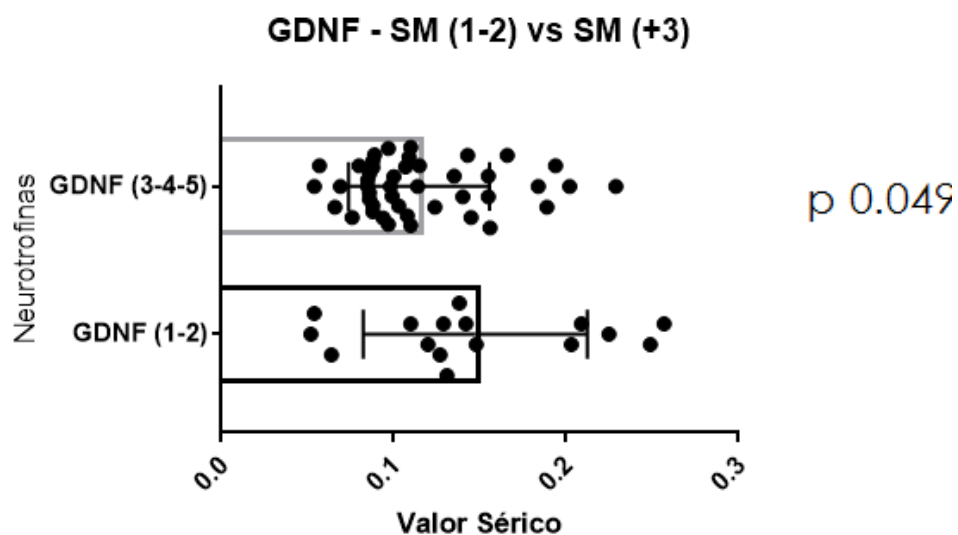
Correlación entre factor Neurotrófico (NT3) y valor de Tensión Arterial Sistólica (TAS).

Imagen 6.



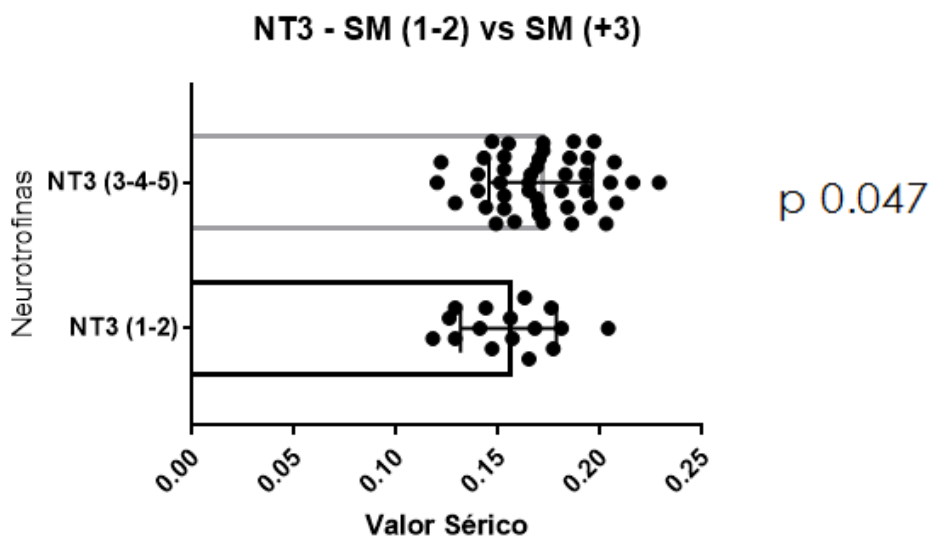
Correlación entre factor Neurotrófico (GDNF) y Síndrome Metabólico.

Imagen 7.



Diferencia de Medias entre valores séricos de GDNF en los grupos (1-2) y (3+) componentes del Síndrome Metabólico.

Imagen 8.



Diferencia de Medias entre valores séricos de NT3 en los grupos (1-2) y (3+) componentes del Síndrome Metabólico.

Discusión

Existen diversos estudios donde se estudia la relación entre los factores neurotróficos y la presencia del SM, principalmente NGF y BDNF, dentro de la célula beta pancreática y la expresión de su receptor TrKA implicándose en el desarrollo de DM, en la aterosclerosis, obesidad y SM.

16

Se ha hipotetizado sobre la protección del BDNF al desarrollo de SM y arteroesclerosis¹⁶, sin embargo en este estudio, BDNF no se asocia con las variables de triglicéridos, HbA1c y grasa abdominal, sino que se asocia a la mayor cantidad de componentes del SM.

Se observó que las neurotrofinas se asocian principalmente a la mayor cantidad de componentes del Síndrome Metabólico y sin relevancia de forma aislada, a excepción de la tensión arterial, que puede verse asociado a la presencia de factores inflamatorios y disfunción endotelial asociada, existen estudios donde se asocian valores séricos disminuidos de NGF y BDNF con eventos isquémicos coronarios¹⁷, que puede asociarse con nuestros resultados, donde los valores de NT3 y NGF se correlaciona de forma negativa y significativa con los valores de TAD y TAS.

Conclusiones

Los Factores Neurotróficos se asocian con el diagnóstico de Síndrome Metabólico (SM), principalmente NT3 y GDNF, el único componente del SM que presentó una correlación independiente fue la tensión arterial, con diferente factor neurotrófico para tensión diastólica con NT3 y sistólica con NGF.

El índice Neutrófilo Linfocito (NtLR) no presenta una asociación con los factores neurotróficos, sin embargo si se asocia con la presencia de Síndrome Metabólico.

Entre los mismos valores de los factores neurotróficos principalmente GDNF y NT3 existe una diferencia a partir del número de componentes del SM que presente el paciente, siendo estadísticamente significativa a partir de 3 o más componentes.

Los factores neurotróficos (BDNF, GDNF, y NGF) se relacionan con el marcador proinflamatorio PCR, dentro de los pacientes que tenían de 1 a 2 componentes del SM, entendiéndose como aquellos pacientes que inician con un proceso proinflamatorio, por lo que podría verse asociado como un marcador temprano de alteración en correlación con el valor de neurotrofinas, con valores asociados en correlación inversa para GDNF y NGF y correlación directa para BDNF.

Perspectivas

Se deberá de realizar un análisis posterior sobre las alteraciones funcionales neuronales asociadas a las alteraciones encontradas en los factores neurotróficos, en principal relación con la capacidad cognitiva, realizando estudio MOKA en pacientes con Síndrome Metabólico, posteriormente se deberá de realizar estudio de imagen para captar

tamaño y función cerebral asociado a los factores y estudio MOKA y un seguimiento a 5 años para valorar si estos pacientes presentan mayor deterioro cognitivo, asociado a probable muerte neuronal secundario al aumento en la inflamación cerebral por desregulación de factor trófico y componentes metabólicos.

Bibliografía

1. Jaspinder Kaur, "A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome"; Hindawi Publishing Corporation, Cardiology Research and Practice, Volume 2014, Article ID 943162, 21 pages.
2. Sadhbh O'Neill, "Blood-Based Biomarkers for Metabolic Syndrome"; Trends in Endocrinology and Metabolism, TEM 1126, No. Pages 12.
3. Scott M. Grundy, "Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement": Circulation, October 18, 2005.
4. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. International Diabetes Federation. 2006.
5. "Biological markers, lifestyle factors, and metabolic syndrome"; Metabolism Clinical and Experimental 59 (2010) 454-456
6. Gloria Bertha Vega Robledo. El adipocito y la respuesta inmune. Rev Fac Med UNAM, Vol 53, No. 1, Enero-Febrero, 2010.
7. Simón Barquera, Phd, Ismael Campos-Nonato Dr. Prevalencia De Obesidad En Adultos Mexicanos Ensanut 2012. Salud Pública De México. 2013;55:S151-S160
8. Ma. Victoria Domínguez García, Gerardo Gabriel Huitrón Bravo. La reacción inflamatoria en la fisiopatogenia de la obesidad. Ciencia erco sum, Vol 19-1, marzo-junio 2012
9. Xavier Palomer, Antonio Pérez y Francisco Blanco-Vaca. Adiponectina: un nuevo nex entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. Med Clin (Barc). 2005;124(10):388-95
10. Diana V. Castillo-Padilla, Selva Rivas-Arancibia, "Interacción entre factores neurotróficos y especies reactivas de oxígeno en los

- mecanismos de muerte y proliferación celular"; Arch Neurocién (Mex). Vol. 16, No. 1:26-32; 2011.
11. Steven B. Heymsfield, "Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity"; N Engl Med 2017; 376:254-66
 12. Elena Becker-Barroso, "New ligands for the old neurotrophin receptor"; *neurology.the lancet*, Vol 5, Julio 2006.
 13. M.G. Hristova; "Metabolic syndrome – From the neurotrophic hypothesis to a theory", Division of Endocrinology, Medical Centre of Varna, *Medical Hypotheses* 81 (2015) 627-634
 14. M. Hristova, L. Aloe, "Metabolic syndrome – Neurotrophic hypothesis"; *Medical Hypotheses* (2006) 66, 545-549
 15. Luigi Manni, "Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes", *International Journal of Cardiology* 102 (2005) 169 – 171
 16. Nelly Frossard, "Nerve growth factor and its receptors in asthma and inflammation" *European Journal of Pharmacology* 500 (2004) 453 – 465
 17. Mónica Bulló, Muhammad R Peeraully, Paul Trayhurns, J Folch, Jordi Salas-Salvadó, "Circulating nerve growth factor levels in relation to obesity and the metabolic syndrome in women"; *European Journal of Endocrinology* (2007) 157 303-310
 18. Kenji Hasimoto, Hiroki Koizumi, Michiko Nakazato, Eiji Shimizu, Masaomi Iyo, "Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: Recent findings and its pathophysiological implications"; *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29 (2005) 499-504
 19. Haydeé Rosas-Vargas, José Darío Martínez-Ezquerro, Thierry Bienvenu, "Brain-Derived Neurotrophic Factor, Food Intake

- Regulation, and Obesity"; Archives of Medical Research 42 (2011) 482-494
20. Marijana Skledar, Matea Nikolac, Katarina Dodig-Curkovic, Mario Curkovic, Fran Borovecki, Nela Pivac, "Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met and obesity in children and adolescents"; Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 36 (2012) 136-140
21. Argel Aguilar-Valles, Wataru Inoude, Christoph Rummel, Giamal N. Luheshi, "Obesity, adipokines and neuroinflammation"; Neuropharmacology 96 (2015) 124-134
22. Kamila Jauch-Chara, Kerstin M Oltmanns, "Obesity – A neuropsychological disease? Systematic review and neuropsychological model"; Progress in Neurobiology 114 (2014) 84-101
23. Bernat Baeza-Raja, Benjamin D. Sachs, Pingping Li, Frank Christian, "p75 neurotrophin receptor regulates energy balance in obesity"; Cell Rep. 2016 January 12; 14(2): 255-268
24. Shelley J. Allen, David Dawbarn, "Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors"; Clinical Science (2006) 110, 175-191
25. Mónica Gratacós, Geórgia Escaramís, Mariona Bustamante, Ester Saus, "Role of the neurotrophin network in eating disorders´subphenotypes: Body mass index and age at onset of the disease"; Journal of Psychiatric Research 44 (2010) 834-840

Anexos

Consentimiento Informado

Nombre y firma del Investigador:

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha:

Por medio de la presente yo: _____, (la siguiente información será confidencial) con número de expediente _____, con domicilio _____ en _____, e-mail _____ (si procede) _____, autorizo mi participación en el proyecto de investigación titulado: “**Relación Neurotrofinas (NGF, NT3 y BDNF) con componentes del Síndrome Metabólico, Estado Pro-Inflamatorio y Pro-Oxidante**”. El objetivo de este estudio es estudiar si existe una relación entre los valores de Neurotrofinas y el Síndrome Metabólico.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en responder algunas preguntas de naturaleza clínico-demográfica, un examen cardiovascular que incluye medición de Biometría Hemática, Química Sanguínea, Perfil Lipídico, Hemoglobina Glicada, Proteína C Reactiva y Velocidad de Sedimentación Globular, así como pruebas especiales, dentro de ellas Adiponectina, Leptina, Malonidialdehído y Neurotrofinas.

Los beneficios potenciales derivados del presente estudio son evaluar si estos factores tróficos se ven asociados a las alteraciones de tipo pro-inflamatorio y pro-oxidante secundarios al Síndrome Metabólico.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes y molestias de mi participación en el estudio. Entiendo que son mínimos y se refieren a molestias durante la toma de muestra de sangre para los análisis. También entiendo que conservo mi derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica.

El investigador principal **Dra. Ana Karen Garro Almendaro y Juan Antonio Suárez Cuenca**, se han comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar las dudas que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Así mismo, el investigador principal ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma absolutamente confidencial. Para cumplir lo anterior, la base de datos que creará el investigador se utilizará mi número de folio (no aparecerá mi nombre), para identificarme y de esta forma conservar mi anonimato. Datos del investigador principal a los cuales puede comunicarse en caso de dudas o preguntas relacionadas con el estudio: **Dra. Ana Karen Garro Almendaro y Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca** Teléfono de contacto 52005003 Ext. 14634. Domicilio de contacto: Hospital General Xoco. Av. México Coyoacán s/n, Esq. Bruno Traven, Col. General Anaya, Delegación Benito Juárez.

PACIENTE

TESTIGO

TESTIGO

TESTIGO

Nombre:
Parentesco:
Domicilio:

Nombre:
Parentesco:
Domicilio:

Nombre:
Parentesco:
Domicilio:

Hoja Recolección

Ficha Identificación

Nombre					
Edad	Ocupación	Escolaridad	Teléfono	Expediente	Gratuidad
Peso	Talla	Cintura	Cadera	TA	TAM

Antecedentes Heredo Familiares

Padres	
Hermanos	
Abuelos	
Otros	

Antecedentes Personales Patológicos

Alergias						
Transfusiones						
Quirúrgicos						
Traumáticos						
Toxicomanías	Tabaquismo		Alcoholismo		Drogas	
	Tiempo		Tiempo		Tiempo	
	Cantidad		Cantidad		Cantidad	
Enfermedades						

Variable	Valor
PCR	
VSG	
Leucocitos	
Neutrófilos	
Linfocitos	
Índice N/L	
Glucosa	
Urea	
BUN	
Creatinina	
HbA1c	
HDL	
LDL	
VLDL	
Triglicéridos	
Colesterol	
Ácido Úrico	

Variable	Valor
Factor Crecimiento Nervioso (NGF)	
Factor Neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)	
GDNF	
NT3	