



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA INTERNA

**“DISTRIBUCIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO EN
DIFERENTES FENOTIPOS METABÓLICOS DE OBESIDAD”**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLÍNICO.

PRESENTADO POR:
DR. GANDHY THOMAS FONSECA GONZALEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR(ES) DE TESIS:
DR. JUAN ANTONIO SUAREZ CUENCA
DRA. MARIA GUADALUPE FLORES ALCANTAR

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2017



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.

**DISTRIBUCIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO EN
DIFERENTES FENOTIPOS METABÓLICOS DE OBESIDAD**

Dr. Gandhi Thomas Fonseca Gonzalez

Residente de Medicina Interna

Vo. Bo.

Dr. Jose Juan Lozano Nuevo

Profesor Titular del Curso de
Especialización en Medicina Interna

Vo. Bo.

Dr. Federico Lazcano Ramírez

Director de Educación e Investigación

DIRECTOR(ES)DE TESIS:

Vo. Bo.

DR. JUAN ANTONIO SUAREZ CUENCA

Médico adscrito a Hospital General Xoco

Vo. Bo.

DRA. MARIA GUADALUPE FLORES ALCANTAR

Jefe de Enseñanza de Hospital General Xoco

DEDICATORIA:

Desearía expresar mi más sincera gratitud y apreciación al Dr. Juan Antonio Suarez por su guía, paciencia y apoyo en el desarrollo del proyecto. También agradezco al Dr. Jose Juan Lozano, a la Dra. Guadalupe Flores y al resto de médicos del curso. Gracias por su incondicional ayuda y asistencia en el desarrollo de mi programa de estudios, de mi formación y de mi continua preparación no solo como médico, si no como ser humano. Muchas gracias al personal de los Hospitales donde laboré los 4 años previos, gracias por los regañones, las experiencias, su apoyo y su respeto. Durante mi especialidad tuve la dicha de conocer personas maravillosas, compañeros que se volvieron amigos, médicos que se volvieron maestros, pacientes que con la mayor facilidad nos dan lecciones diariamente, 24x7x365.

Me gustaría también darle mi más sincero agradecimiento a la Dra. Elvia Gonzalez, ella inició todo este amor a estar en un hospital, a servir a los demás con tanta alegría y sinceridad, sin ella, todo esto no hubiera comenzado nunca aquel Julio de 2005 cuando pisé por primera vez una sala de un hospital, no como paciente, si no como alguien con hambre de aprender. Gracias tía.

Papá, mamá y mis hermanas, me vieron desde de la distancia mientras iba construyendo lo que soy ahora mismo, y aun con esa distancia siempre estuvieron presentes. Se que la carrera nos ha quitado momentos, pero quiero que estén seguros que cada momentos que he vivido gracias a ella ha sido memorable, lo he disfrutado y amo caminar en los pasillos de un hospital. Gracias por siempre estar pendientes de mi, gracia por su amor incondicional. Así que este proyecto es para ustedes, sin cuyo amor, afecto y aliento, este trabajo no hubiera sido posible.

Y una parte muy importante, quien me dio la energía necesaria todos los días, un beso de despedida antes de salir al hospital y una mirada de amor en los días más difíciles, mi mamá adoptiva, tía Nono, muchas gracias.

Casi para finalizar, alguien que estuvo en todo este camino, Fernando, es tan hermoso ver a alguien tan entregado a lo que hace, su amor a los pacientes y al arte de la medicina, al compromiso de hacer las cosas bien; tu fuerza de dedicar horas de insomnio a aprender me contagiaron día a día de estas ganas de conocer más mi carrera, el mundo, y a mi mismo. Gracias por siempre.

Y finalmente, a mis amigos. El texto "Tengo cosas de la tesis hoy, no puedo salir" al fin aquí esta la prueba. Y estoy muy feliz por los resultados.

INDICE DE TRABAJO:

1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
3. RESULTADOS.....	22
4. DISCUSIÓN.....	25
6. CONCLUSIONES.....	30
5. TABLAS.....	31
6. FIGURAS.....	34
7. BIBLIOGRAFIA.....	36

INTRODUCCIÓN:

La obesidad es una enfermedad sistémica, crónica y multicausal, que involucra a todos los grupos de edad, de distintas etnias y de todas las clases sociales. Se define como una acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo que puede ser perjudicial para la salud (>25% en hombres y >33% en mujeres).¹

La que la Organización Mundial de la Salud (OMS), denomina a la obesidad como la epidemia del siglo XXI. Constituye el sexto factor principal de riesgo de defunción en el mundo. Cada año fallecen alrededor 3.4 millones de personas adultas a consecuencia del sobrepeso o la obesidad. Además, el 44% de la carga de diabetes, el 23% de cardiopatía isquémicas y entre el 7% y el 41% de algunos cánceres son atribuibles al sobrepeso y la obesidad.¹

En 40 años, la cifra mundial de obesos se incrementó de 105 millones de personas (en 1975) a 641 millones (en 2014).² En México, 7 de cada 10 mexicanos adultos padece obesidad o sobrepeso. Según la ENSANUT 2016 la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en adultos mayores de 20 años pasó de 71.2% en 2012 a 72.5% en 2016.³ La prevalencia de obesidad abdominal fue de 76.6%, siendo mayor en mujeres que en hombres (87.7% vs 65.4%) y en los grupos de 40 a 79 años, comparados con el grupo de 20 a 29 años.³ La

8

prevalencia de diabetes mellitus (DM) aumentó de 7% a 9.4%, solo 87.8% de los pacientes reciben medicamentos. La prevalencia de hipertensión arterial sistémica (HAS) fue de 25.5%.³

En México se encontró que las enfermedades crónicas no transmisibles causaron el 75% del total de las muertes y 68% de los años de vida potencialmente perdidos.⁴ En América Latina, la prevalencia general del síndrome metabólico es de 24.9%, y es ligeramente más frecuente en mujeres (25.3%) que en hombres (23.2%), el grupo de edad con mayor prevalencia es el de los mayores de 50 años.^{5,6}

Las enfermedades crónicas no transmisibles actualmente han disparado su prevalencia en la población mundial. El sobrepeso y la obesidad se reconocen en estos momentos como causas de dicho aumento en enfermedades totalmente prevenibles, que han costado al mundo incremento en la mortalidad prematura, mayor costo económico al sector salud y efectos negativos sobre los pacientes que la padecen.

La enfermedad crónica basada en la adiposidad (ABCD) es un nuevo término diagnóstico de la obesidad que identifica explícitamente una enfermedad crónica, alude a una base fisiopatológica precisa y evita los estigmas y la confusión relacionados con el uso diferencial y los

9

múltiples significados del término obesidad.⁷ El término “adiposidad” se refiere directamente a los adipocitos y al tejido adiposo, el cual en el contexto de la ABCD, incorpora un impacto en la salud que puede relacionarse con la cantidad, la distribución y la función del tejido adiposo.⁸

Se ha reportado que en un 70-80% de los individuos obesos se produce un remodelado del tejido adiposo tanto a nivel estructural como funcional que provoca una reacción inflamatoria. Cuando la resolución de la inflamación aguda no se resuelve correctamente se desencadena un estado inflamatorio crónico de bajo grado a nivel local con repercusiones sistémicas, conocida como lipoinflamación.⁹

En estados de sobrealimentación y obesidad se ha descrito el fenómeno de “cambio fenotípico” (*phenotypic switch*) definido como una transformación en el estado de polarización de los

macrófagos, es decir, la transformación de un estado anti-inflamatorio M2 la forma predominante durante el balance negativo de energía, a una forma M1 más pro-inflamatoria.¹⁰ La hipoxia en el tejido adiposo, la muerte celular de los adipocitos periféricos, la infiltración de células inmunes y la transformación de los macrófagos M2 (secretores de adipocitoquinas anti-inflamatorias) a macrófagos M1 (secretores de adipocitoquinas pro-inflamatorias) producen una disregulación de la

10

homeostasis debido al aumento de la secreción de adipocitoquinas proinflamatorias principalmente IL-6, IL-10 y TNF- α , así como el descenso de adipocitoquinas antiinflamatorias tales como la adiponectina que suprime la síntesis de varias citoquinas proinflamatorias, como TNF- α e interferón gamma (IFN- γ).¹¹

La lipoinflamación es un proceso sistémico que favorece y perpetúa la obesidad. Se ha establecido que existe un vínculo entre un estado de lipoinflamación crónico de bajo grado, el desarrollo de resistencia a la insulina y la aparición de comorbilidades.¹² Todos estos cambios en la distribución de la grasa conducen a eventos que desencadenan el síndrome metabólico, inflamación subclínica, enfermedad cardiovascular y cambios en la cognición.

Los individuos obesos que no presentan evidencia de signos de lipoinflamación son denominados con el término “obesos metabólicamente sanos” (MHO), para referirse a que no presentan ninguna de las alteraciones metabólicas típicas de los individuos obesos aunque el riesgo de morbi-mortalidad en relación con la *diabetes mellitus tipo 2* y la enfermedad cardiovascular es el mismo que en el resto de obesos.¹³

Hasta la fecha no hay criterios aceptados para la identificación de los individuos MHO. La identificación de individuos con MHO se ve

11

obstaculizada por la ausencia de una definición estandarizada de la condición.¹⁴ Se utilizaron varios enfoques para identificar o definir el fenotipo MHO. Los más referenciados son:

1. Picos hiperinsulinémicos-euglicémicos.¹⁵
2. El cuartil superior de la tasa de eliminación de glucosa.¹⁵
3. El cuartil superior de un índice de sensibilidad a la insulina después de una prueba oral de tolerancia a la glucosa.^{16, 17}
4. Menos de dos de los siguientes trastornos cardiometabólicos (presión arterial sistólica >130 mmHg Presión arterial diastólica >85 mmHg, triglicéridos >150 mg/dL, glucosa en ayunas >100 mg/dL, evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) >5, proteína C reactiva ultrasensible >0.1 mg/L, colesterol HDL <40 mg/dL en los hombres y <50 mg/dL en las mujeres.¹⁸
5. Menos de tres criterios de síndrome metabólico.¹⁹
6. Sujetos con IMC superior a 30 kg / m² y niveles de colesterol HDL de al menos 40 mg/dL en ausencia de DM2 e HAS.²⁰

Hay evidencia creciente que sugiere que la inflamación subclínica puede ser el mecanismo subyacente que determina si un individuo es MHO.²¹ La inflamación subclínica está asociada con la resistencia a la insulina, y la proteína C reactiva (PCR) ha surgido como uno de los mejores predictores de inflamación vascular, síndrome metabólico y

12

enfermedad cardiovascular.²² Existe una fuerte correlación entre los niveles circulantes de PCR y los marcadores antropométricos y la composición corporal, y se ha propuesto la PCR como una herramienta de cribado para evaluar el riesgo del síndrome metabólico en la juventud. En la edad adulta, el fenotipo MHO está asociado con niveles bajos de componente 3 del complemento, PCR, TNF- α , IL-6 y un bajo número de leucocitos, apoyando el concepto de un estado menos

inflamatorio, algo más favorable en comparación con sujetos que no son MHO. Así, los pacientes obesos con DM2 tienen mayores niveles circulantes de IL-6, FFA y glicerol y un mayor número absoluto de leucocitos periféricos, en comparación con sujetos obesos no diabéticos.¹⁴

Se identifica, por tanto, la existencia de un grupo poblacional biológicamente distinto, en el que tener más peso del que se considera normal no supone un aumento de riesgo metabólico.²³ Es más, se ha observado que, en algunos obesos sanos, inducir una pérdida de peso puede tener efectos no esperados como el aumento del tono cardíaco parasimpático, el descenso de la presión arterial tanto sistólica como diastólica y la alteración de los niveles de cortisol.²⁴ La adiponectina constituye otro marcador clínico de utilidad en la obesidad. Los niveles

altos de adiponectina se asocian con el fenotipo del obeso sano sin que exista resistencia a la insulina, de la misma manera que se asocia a bajo riesgo de infarto en hombres.²⁵

Podríamos decir que el obeso sano es aquel individuo con un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ que no tiene insulinoresistencia. Los obesos sanos suponen una subpoblación de obesos que está constituida por aproximadamente un 10-25% del total de los obesos, según algunos estudios.²⁶

Un estudio italiano cifra esta prevalencia en un 27,5% de sujetos obesos sin complicaciones, independientemente del grado de obesidad o de la duración de esta, mientras que en otros llega hasta el 30%.²⁷ En nuestro país no se cuenta con datos que abunden en la prevalencia de este tipo de pacientes por lo que consideramos es necesario tener estadísticas sobre este grupo en especial.

Se puede afirmar que la resistencia a la insulina es el mejor marcador clínico de afectación metabólica en los obesos tanto sanos como patológicos. Sin embargo como anteriormente citamos, se cree que un MHO presenta menores grados de inflamación, por lo que sugieren el estudio del estado inflamatorio como marcador para diferenciar a los MHO de los MUO. Hasta el momento algunos de esos marcadores han sido la PCR, adiponectina, el conteo leucocitario absoluto, etc.

En el estudio de Jeong A. Kim et Al realizado en adolescentes con obesidad se encontró que el conteo leucocitario estaba relacionado positivamente a un mayor IMC, circunferencia abdominal, tejido adiposo total y tejido adiposo subcutáneo.²⁸ Después del tabaquismo, la obesidad es la segunda causa más frecuente de leucocitosis persistente.²⁹ Esta leucocitosis persistente, es leve, consistente en neutrofilia, sin desviación a la izquierda y es estable durante el seguimiento de los pacientes. En comparación con la población con un recuento de leucocitos normal, estos sujetos con leucocitosis presentaron mayor IMC, niveles séricos de proteína C reactiva, circunferencia de la cintura y recuento de neutrófilos y plaquetas ($p < 0,0005$). Después del análisis de regresión logística, sólo se demostró que el IMC estaba asociado con leucocitosis.²⁹

El diferencial de la cuenta de células blancas es un parámetro fácilmente medible, disponible y confiable, el cual puede ser usado como un índice de gravedad para la respuesta inflamatoria sistémica inmune. La evidencia reciente indica que la relación de sub-tipos de células de la sangre tiene un valor pronóstico significativo para la enfermedad cardiovascular.

Podemos utilizar una amplia variedad de marcadores para demostrar la inflamación sistémica. En otros estudios han comenzado a utilizar la relación neutrófilo/linfocito (NtLR) como marcador, ya que es

fácilmente accesible y barata, y también es un indicador del pronóstico e inflamación sistémica en varios grupos de pacientes. En este estudio nos dimos a la tarea de conocer los niveles de NtLR en pacientes MHO y compararlos con los de MUO.

El NtLR es definido como el recuento absoluto de neutrófilos (%) dividido por el recuento de linfocitos (%), es un marcador efectivo de inflamación que se está usando cada vez más para evaluar resultados en pacientes quirúrgicos; su utilidad ha sido demostrado en pacientes críticos y algunas enfermedades neoplásicas.^{30, 31} El recuento de NtLR tiene un potencial valor pronóstico y productivo en enfermedades inflamatorias sistémicas tales como las cardiovasculares y renales.^{32, 33.}

Además se ha encontrado que existe una asociación significativa entre el NtLR y la probabilidad de tener hipertensión arterial en pacientes con NtLR mayor a 2.57 con un riesgo relativo de 1.66 (1.09-2.54, 95% IC). Se ha comprobado que el NtLR es un mejor predictor que los leucocitos en la evaluación de los resultados adversos a diferentes enfermedades.³⁴

En el mismo estudio de Imtiaz et al. se encontró que en pacientes obesos existía una inflamación subclínica de grado alto, al demostrar un incremento en el NtLR en todos sus pacientes con obesidad mórbida, comparándolos con un grupo control sano, demostraron que la diabetes tipo 2 se desarrollaba en los casos en los que el NtLR se encontraba por encima de cierto límite, observando estos diagnósticos cuando el índice excedía 3.12.³⁴

Los neutrófilos son una parte del sistema inmunológico y demuestran la actividad fagocítica y antimicrobiana por las proteínas contenidas en sus gránulos. Cuando los neutrófilos de individuos obesos se comparan con individuos normales, se ha demostrado la disminución de la oxidación de la glucosa y la capacidad bactericida, la capacidad quimiotáctica se debilita, y estas características se correlacionan con el IMC.³⁵

La obesidad puede incrementar el desarrollo de linfopenia, el cual resulta en aumento del NtLR. Los linfocitos también han sido aceptados como único factor pronóstico en varias enfermedades. En un estudio realizado por Omen SR et al. Se ha demostrado que los recuentos de linfocitos periféricos eran inversamente proporcionales a la aterosclerosis en pacientes con diabetes tipo 2 y que la supervivencia a 5 años en la enfermedad coronaria era mejor en

17

pacientes con altos recuentos de linfocitos en comparación con pacientes con bajo recuento de linfocitos.³⁶

Se ha observado que existe un aumento más marcado y estadísticamente significativo en el recuento de neutrófilos de los pacientes gravemente obesos. Esta situación es paralela al recuento de neutrófilos; esta proporción aumenta en pacientes gravemente obesos, y la relación neutrófilos-linfocitos también es mayor en esta población. Esta situación apoya la opinión de que a medida que aumenta el nivel de obesidad, la inflamación también aumenta.³⁷

Recientemente se evaluó la elevación de PCR de alta sensibilidad y la esteatosis hepática en pacientes MHO, pacientes con normopeso metabólicamente sanos y en personas con peso normal metabólicamente poco saludables. Observaron que ambas concentraciones plasmáticas elevadas de PCR y

esteatosis hepática son más frecuentes entre pacientes obesos metabólicamente sanos y en pacientes con normopeso metabólicamente poco saludables que en los de normopeso metabólicamente sanos.³⁸

En otro estudio encontró que el 42% de los pacientes MHO desarrolló síndrome metabólico dentro de los 10 años de seguimiento lo que

18

sugiere nuevamente que el estado MHO si aumenta los riesgos para la salud.³⁹

El “Bogalusa Heart Study” examinó 1098 pacientes, tanto niños (5 a 7 años) como adultos (24 a 43 años), en un periodo de tiempo comprendido entre 1997 a 2002. Los participantes con fenotipo MHO en la infancia fueron más propensos a mantener el estado de obesidad sana en la edad adulta. A pesar de que el nivel de obesidad y masa grasa siguiera aumentando durante toda la infancia y la edad adulta, este grupo de individuos mostró un perfil cardiometabólico en general comparables con los niños y los adultos no obesos.³⁸

La inflamación sistémica se puede medir usando una variedad de marcadores bioquímicos y hematológicos. La relación de neutrófilos y linfocitos podría ser una medida importante de la inflamación sistémica, ya que es rentable, fácilmente disponible y podría calcularse fácilmente. Poco se conoce y se publica sobre la relación neutrófilos/linfocitos y su relación con las condiciones crónicas con gran prevalencia como la obesidad. Pensamos que estudiar a este nuevo tipo de paciente el cual apenas comienza a conocerse con marcadores que tengan altos valores predictivos para desarrollo de complicaciones como DM2, HAS y otras asociadas a lipoinflamación será de gran ayuda al reconocer prematuramente el estado inflamatorio de los

19

obesos metabólicamente sanos. En el caso del NtLR no se ha estudiado lo suficiente para confirmar que sus niveles puedan ser de ayuda para predecir complicaciones en pacientes obesos sin patologías agregadas. Pero es bien conocido que a mayor IMC, mayor será el NtLR, lo cual corrobora su utilidad como marcador de inflamación. Su estudio nos ayudará a entender la relación entre la lipoinflamación, la enfermedad crónica basada en la adiposidad y su relación con el índice neutrófilo linfocito.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un protocolo de estudio en Hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México previa aceptación del comité de bioética, de acuerdo a NOM-890890 bajo los lineamientos de la Declaración de Helsinki. Los pacientes se obtuvieron a partir de servicios de consulta externa y unidad de hospitalización, que incluyeron hombres y mujeres, mayores de 18 años, obesos de acuerdo a IMC, con y sin fenotipo metabólico de riesgo (DM2, HAS, síndrome metabólico).

Se excluyeron todos los individuos con una enfermedad inflamatoria subyacente (artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.), así como aquellos con cualquier infección u otras condiciones inflamatorias (incluyendo infarto, cirugía o intervenciones quirúrgicas durante los 6 meses anteriores a la inscripción en el estudio), pacientes con cáncer o con terapia inmunosupresora. Excluimos también a los individuos tratados con medicamentos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos. Con el fin de minimizar el efecto del tabaquismo en el recuento de leucocitos, se excluyeron todos los fumadores actuales.

Se incluyeron un total de 64 pacientes, siendo retirados 6 debido a que se identificó un foco infeccioso, principalmente infección de vías urinarias e infección tejidos blandos. Cada paciente que aceptó

participar, firmó consentimiento informado. Se realizaron medidas para somatometría, con toma de peso y talla a partir de báscula BAME 160-K, cintura y cadera con cinta métrica, tomándose como referencia la cicatriz umbilical y la cresta iliaca respectivamente. La toma de tensión arterial se realizó posterior a 5 minutos de sedestación, con colocación de mango del esfigomanómetro en bíceps, insuflando y palpando pulso cubital hasta desaparecer y posterior colocación de estetoscopio para auscultar ruidos de Korotkoff. La toma de muestras de sangre en el paciente se realizó con 6 a 8 horas de ayuno, para muestra de Biometría Hemática, Química Sanguínea, Proteína C Reactiva y Velocidad de Sedimentación Globular, siendo procesadas en citómetro modelo Culter LH750 analyzer. Una vez recabados los laboratorios se calculaba el NtLR dividiendo el porcentaje de neutrófilos (%) entre el de linfocitos (%).

Análisis estadístico. Los datos se recolectaron en una base electrónica "Excel". Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de resumen como medias, desviación estándar y chi-cuadrada. El análisis inferencial, se realizó diferencia de medias y análisis de correlación de Pearson. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa si $p < 0.05$. Se utilizaron los softwares estadísticos GraphPad Prism 6, SPSS Versión 24 y VassarStat.

RESULTADOS:

Durante un periodo de 2 años se logró incluir un total de 57 pacientes con criterios de elegibilidad para el estudio con edad entre 18 y 70 años (promedio 37 años). Del total de pacientes se realizó una división en dos grupos, de acuerdo a su fenotipo metabólico; el grupo 1 correspondió a los “Obesos metabólicamente enfermos” (MUO) y el grupo 2 a los “Obesos metabólicamente sanos” (MHO). Veintisiete pacientes cumplieron criterios para el grupo MUO y 30 pacientes para el grupo MHO.

En el análisis demográfico (Cuadro I) encontramos una media de edad de 43.7 ± 12.5 en el grupo MUO y de 35.2 ± 10.9 en el grupo MHO, con diferencia significativa.

Se demostró significancia estadística en la presencia de comorbilidades dentro de las encontradas hipertensión arterial sistémica, glucosa alterada en ayuno, diabetes mellitus, dislipidemia, circunferencia abdominal ($p < 0.0001$). Los valores de glucosa se encontraron MUO 124.4 ± 38.17 y MHO 83.90 ± 35.38 ($p < 0.0001$), HbA1c en MUO 7.41 ± 1.86 y en MHO de 5.14 ± 0.85 ($p < 0.0001$).

En el grupo MUO, 33% (9) de los pacientes reportaban consumir medicamentos antihipertensivos e hipoglucemiantes y 14% (4) se

aplicaban insulina. Ninguno de los pacientes consumían hipolipemiantes. El 26% (7) de los pacientes no se conocían diabéticos.

La distribución del NtLR mostró una tendencia casi significativa ($p=0.07$) de asociación con el número acumulado de componentes de síndrome metabólico. (Figura 1A). Mientras que la proteína C reactiva si mostró una asociación significativa ($p=0.0003$) con el número de componentes de síndrome metabólico (Figura 1B).

El NtLR no mostró diferencia de medias entre MUO y MHO (2.22 ± 1.07 vs 2.46 ± 1.10 , $p=0.2$) (Cuadro I). Sin embargo, al comparar por cuarteles (Cuadro II), se observaron intervalos mayores en MHO para los puntos de corte a p25 (1.43-1.89) y p50 (2.04-2.63), así como diferencia de medias para los mismos cuartiles (1.47 vs 1.7; $p=0.01$), y (2.05 vs 2.27; $p=0.01$), respectivamente.

El conteo leucocitario en MUO fue significativamente menor que en el grupo MHO (7.74 ± 1.98 vs 9.25 ± 2.10 ; $p=0.003$). En el análisis de regresión logística para MUO (Cuadro III) mostró una asociación de protección para leucocitos de OR 0.21, IC 95% 0.069 - 0.659 ($p=0.007$), Leucocitos/ Edad OR 0.25, IC 95% 0.07 - 0.840 ($p=0.025$) y relación Leucocitos/Edad/Sexo OR 0.25, IC 95% 0.075-0.834 ($p=0.024$). Así mismo, VSG con OR=2.81, IC 95% 0.98-8.08 ($p=0.054$).

El índice de correlación de Pearson entre las variables (Figura 2) mostró una relación significativa directa entre PCR y NtLR exclusivamente en pacientes del grupo MHO, valor $r = 0.44$ (IC 0.09-0.69; $p=0.007$). Sin embargo no se observó relación significativa entre NtLR y los demás marcadores de inflamación (Figura 2).

Finalmente en la Figura 3 se encontró una correlación significativa entre los valores de NtLR y de leucocitos en pacientes MHO, con valor de $r=0.632$ (IC 0.35 a 0.80); $p= 0.001$). La relación en el grupo MUO no fue significativamente estadística, valor de $r= -0.09$ (-0.46 a 0.31; $p=0.328$). Se observó que el conteo leucocitario al ser mayor en MHO condiciona niveles de NtLR mayores a los MUO.

DISCUSIÓN:

El índice neutrófilo linfocito (NtLR) tiene un potencial valor pronóstico y predictivo en enfermedades inflamatorias sistémicas tales como las cardiovasculares, metabólicas y renales. En nuestro análisis demográfico por grupo se encontró que el NtLR no presenta diferencias significativas cuando se compara su distribución entre pacientes MHO y MUO.

Llama la atención que el conteo leucocitario fue significativamente menor en el grupo de pacientes MUO. La relación de la respuesta de leucocitos observada en sujetos obesos se podría explicar porque la obesidad es considerada como un estado de bajo grado de inflamación respecto al tejido adiposo humano.

En la edad adulta, el fenotipo MHO está asociado con niveles bajos de componente 3 del complemento, PCR, factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) y un bajo número de leucocitos, apoyando el concepto de un estado menos inflamatorio, algo más favorable en comparación con sujetos que no son MHO.¹⁷ Sin embargo en nuestro estudio, el grupo MHO presenta niveles más elevados de leucocitos y por lo tanto cifras mayores de NtLR. Estos hallazgos podrían relacionarse con la ausencia de consumo de medicamentos, menor actividad física y ausencia de un control médico, lo cual

condiciona una enfermedad crónica por adiposidad sin intervenciones de cambios de conducta y farmacológicas que alteren la historia natural de la enfermedad. Recordemos que, se ha comprobado que el NtLR es un mejor predictor que los leucocitos en la evaluación de los resultados adversos a diferentes enfermedades.³⁴

Ante la aparente ausencia de relación entre NtLR y el fenotipo metabólico de obesidad, se exploró la relación entre el NtLR y la variable que sí mostró significancia, los leucocitos. Al realizar una correlación entre los niveles de leucocitos con NtLR en pacientes MHO, se encuentra una asociación significativa, en donde en a mayor nivel de leucocitos, el NtLR también aumenta. Es conocido que el tejido adiposo produce y libera citoquinas y quimiocinas proinflamatorias, las cuales pueden inducir neutrofilia mediante la demarginación de neutrófilos intravasculares, la aceleración de la liberación de neutrófilos de la médula ósea o el aumento de la granulopoyesis de la médula ósea.

Este bajo grado de inflamación es confirmado en el grupo MHO al encontrarse una relación significativa cuando comparamos los niveles de PCR y NtLR. Encontrando que la elevación de PCR se acompaña de aumento en el NtLR. Sin embargo, esta correlación no se encontró en pacientes MUO y creemos que dichos valores se encuentran

disminuidos por el consumo de medicamentos como hipoglucemiantes orales, insulina y antihipertensivos que condicionan una mejoría en los niveles de inflamación, protegiendo al paciente de los efectos adversos que su enfermedad puede ocasionarle; a diferencia de los pacientes considerados obesos sanos que presentan una evolución natural de su enfermedad con el desarrollo de complicaciones asociadas a la misma obesidad.

Previamente se ha encontrado en estudios epidemiológicos que los sujetos obesos tienen recuentos de leucocitos más altos que los individuos magros, aunque este conteo absoluto de leucocitos está generalmente dentro de rangos normales. Curiosamente, algunos de estos sujetos normalizan los recuentos de leucocitos después de perder peso. En nuestro estudio los leucocitos están en rangos normales también.

El estudio de Herishanu Y. et Al, durante un período de 6 años se estudió a 327 pacientes remitidos a hematología para la investigación de la leucocitosis. Se encontró leucocitosis persistente leve acompañada de elevación de los niveles séricos de PCR y VSG. Sus resultados demostraron que un IMC >30 kg/m² (P $<0,0005$) se asoció con leucocitosis. Por cada incremento de 1 kg/m² en el IMC, el riesgo de tener leucocitosis aumentaba en un 11%.²⁹ Sin embargo no hay

reportes que asocian que el conteo de leucocitos sea menor en pacientes con obesidad y enfermedades metabólicas, como se observa en nuestros resultados.

Sabemos que en sujetos obesos los cambios en la distribución de la adiposidad conducen a diferentes eventos que interceptan en un punto en común, el síndrome metabólico. En este estudio al estudiar la distribución de PCR de acuerdo al número de componentes del síndrome metabólico en el total de los pacientes, se encontraron diferencias significativas ($p=0.0003$). Se ha demostrado que los niveles séricos de PCR tienen valor predictivo para el desarrollo de síndromes coronarios agudos, eventos vasculares cerebrales, enfermedad arterial periférica y muerte súbita cardíaca.⁴⁰ Más aún, el valor predictivo de la PCR para enfermedad coronaria se mantiene hasta por 20 años después de la primera determinación de PCR.⁴¹

En general, los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren la relevancia del seguimiento de los pacientes con distinto fenotipo metabólico y sus marcadores asociados, en el marco de estudios longitudinales y de cohorte para evaluar asociaciones con riesgo cardiometabólico este conocimiento podría sustentar la implementación de programas que ayuden a la disminución del peso, y

con esto de la normalización de sus niveles de inflamación y el estudio del comportamiento de

su enfermedad a través de pruebas simples como la PCR, la determinación de leucocitos y/o de NtLR, conociendo previamente su utilidad clínica.

El paradigma clínico de la inflamación ha cambiado desde la descripción clínica de enrojecimiento, aumento de volumen, dolor e incapacidad, hasta la actual donde ya no es necesario que el dolor aparezca ante la inflamación crónica endotelial para afirmar que el subendotelio se encuentra inflamado, sin embargo afirmar que el paciente obeso está sano parece un contrasentido no solo lingüístico, sino que implica considerar que los factores de riesgo no tomados en cuenta, como la relación NtLR, evita que el pronóstico de este tipo de pacientes aparentemente sanos mejore.

CONCLUSIONES:

El índice neutrófilo/linfocito guarda correlación con niveles de PCR en pacientes obesos metabólicamente sanos. Así como con el nivel de leucocitosis presentada en el grupo de pacientes MHO. Por lo cual un seguimiento de los mismos nos podrá informar acerca de la evolución y la utilidad a largo plazo del cálculo de este índice como marcador de inflamación.

CUADRO I. ANÁLISIS CLÍNICO DEMOGRÁFICO

VARIABLE	M.U.O. (n=27)	M.H.O. (n=30)	P
Edad (años)	43.7±12.5	35.2±10.9	0.004
Sexo masculino	12 (44.4)	12 (40.0)	0.47
I.M.C.	34.04±3.13	33.13±3.17	0.1
Co-morbilidades n(%)	9 (33)	0 (0)	0.0001
Hipertensión arterial sistémica	19 (70)	4 (13)	
Glucosa alterada	16 (59)	0 (0)	
Diabetes mellitus	25 (92)	16 (53)	
Dislipidemia	107.26±11.43	104.47±9.35	
Circunferencia Abdominal			
Medicamentos n(%)			0.532
Antihipertensivos	9 (33)	1 (3)	
Hipoglucemiantes	9 (33)	0 (0)	
Insulina	4 (14)	0 (0)	
Leucocitos	7.74±1.98	9.25±2.10	0.003
Neutrófilos (%)	62.76±7.68	60.17±8.08	0.11
Linfocito (%)	29.82±7.56	28.00±6.45	0.16
Glucosa (mg/dL)	124.4±38.17	83.90±35.38	0.0001
HbA1C (%)	7.41±1.86	5.14±0.85	0.0001
Urea (mg/dL)	30.99±12.26	31.49±8.97	0.86
Creatinina (mg/dL)	0.80±0.22	0.76±0.17	0.49
Colesterol total (mg/dL)	212.15±40.75	196.33±32.4	0.11
Colesterol HDL (mg/dL)	35.26±8.45	36.69±6.91	0.48
Colesterol LDL (mg/dL)	138.47±35.99	124.01±24.9	0.08
Triglicéridos (mg/dL)	244.19±104.69	246.63±150.6	0.94
NLR	2.22±1.07	2.46±1.10	0.20
VSG (mm/hra)	12.8±6.06	11.13±8.55	0.20
Proteína C Reactiva (mg/dL)	1.025±1.029	1.400±3.59	0.30

Los resultados se muestran como medias \pm D.E. o bien n (%), dependiendo de la naturaleza de cada variable. Las variables cuantitativas se analizaron mediante prueba de diferencia de medias; y las variables cualitativas mediante χ^2 . MHO: *Obeso metabólicamente sano*. MUO: *obeso metabólicamente enfermo*. IMC: *Índice de masa corporal*.

CUADRO II. ANÁLISIS DISTRIBUCIÓN NtLR EN OMS Y OME			
Cuartiles	M.U.O. (n=27)	M.H.O. (n=30)	p
P25	1.47 (1.16 - 1.58)	1.70 (1.43 - 1.89)	0.01
P50	2.05 (1.65 - 2.11)	2.27 (2.04 - 2.63)	0.01
P75	2.46 (2.34 - 3.38)	2.61 (2.68 - 3.42)	0.29

Los resultados muestran el promedio de los perceptibles P25, P50, P75 y su comparación de medias. Encontrando significancia estadística únicamente en los perceptibles 25 y 50. *NtLR: Neutrófilo/Linfocito ratio*. *MuO: obeso metabólicamente enfermo*. *MHO: obeso metabólicamente sano*.

CUADRO III. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

<i>MODELO</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>Significancia</i>
LEUCOCITOS	0.21	0.069 - 0.659	0.007
LEUCOCITOS / EDAD	0.25	0.07 - 0.840	0.025
LEUCOCITOS / EDAD / SEXO	0.25	0.075 - 0.834	0.024
VSG	2.81	0.98 - 8.08	0.054
VSG / EDAD	2.83	0.90 - 8.93	0.075
VSG / SEXO / EDAD	2.86	0.90 - 9.11	0.075
SINDROME METABÓLICO	15.05	1.78 - 126.7	0.130

Al ajustar por sexo y edad, únicamente los leucocitos continuaban mostrando diferencias estadísticamente significativas.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

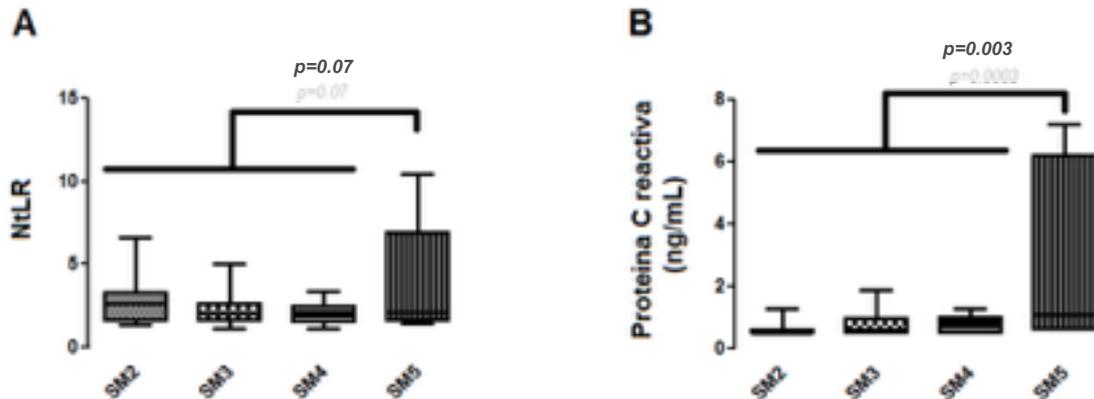
FIGURAS:

Figura 1. Comparación de NtLR en función del número de componentes de SM. El NtLR mostró una tendencia casi significativa ($p=0.07$) de asociación con el número acumulado de componentes de síndrome metabólico. (Figura 3A). Sin embargo la proteína C reactiva sí mostró una asociación significativa ($p=0.0003$) con el número de componentes de síndrome metabólico (Figura 3B).

NtLR: Índice neutrófilo linfocito, PCR: Proteína C reactiva, SM: Síndrome metabólico. El número (SM#) indica el número de componentes en cada paciente.

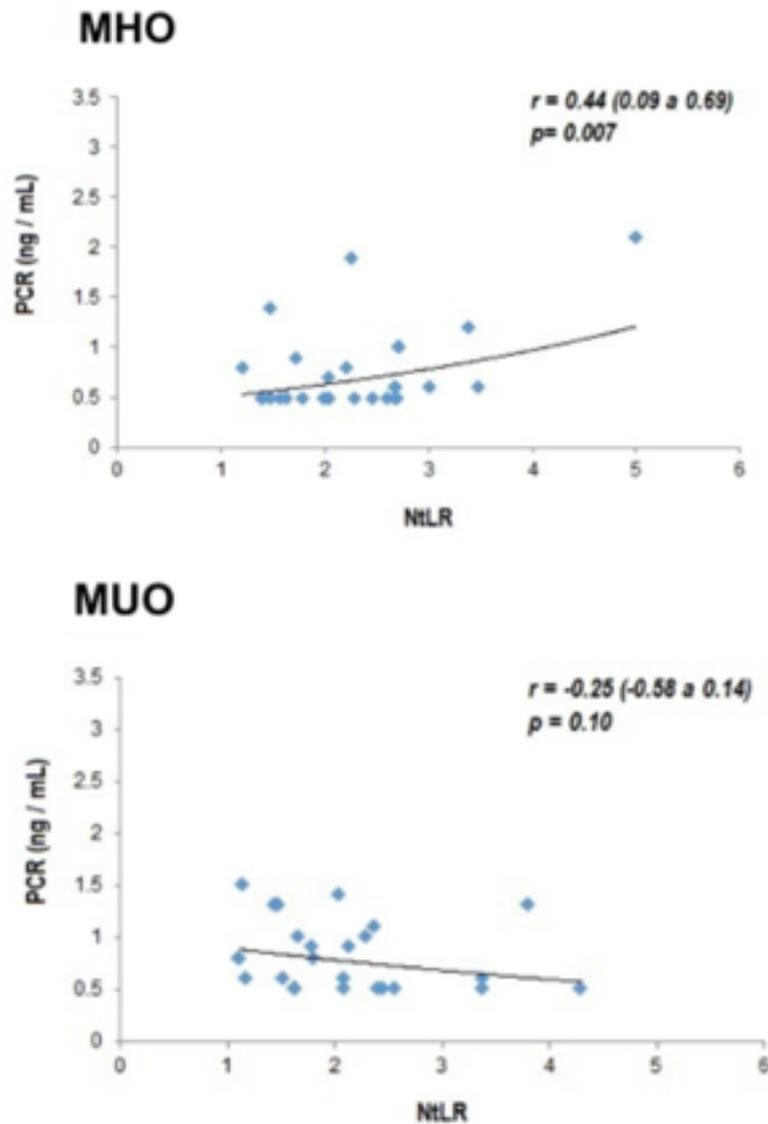


Figura 2. Correlación NtLR con PCR en pacientes MHO y MUO. En la figura se muestra la correlación lineal entre los niveles de PCR y el valor del NtLR en pacientes metabólicamente sanos (izquierda) y metabólicamente enfermos (derecha). *PCR: Proteína C reactiva. NtLR: Índice neutrófilo linfocito. OMS: Obeso metabólicamente sano. OME: Obeso metabólicamente enfermo.*

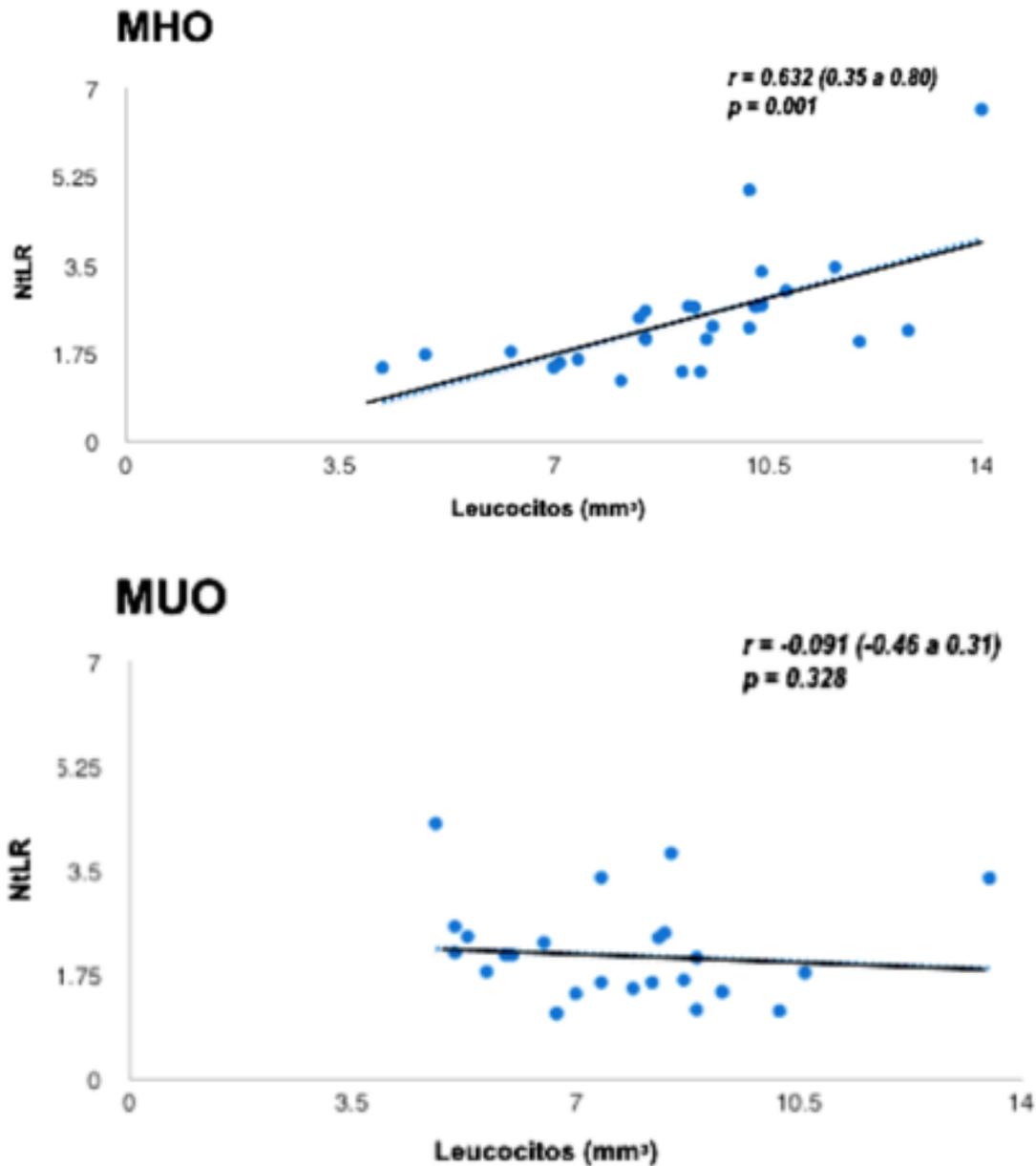


Figura 3. Correlación NtLR con conteo leucocitario en pacientes MHO y MUO. En la figura se muestra la correlación lineal entre los niveles de NtLR y el valor de leucocitos en pacientes metabólicamente sanos (izquierda) y metabólicamente enfermos (derecha). *PCR:*

37

Proteína C reactiva. NtLR: Índice neutrófilo linfocito. OMS: Obeso metabólicamente sano, OME: Obeso metabólicamente enfermo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Organización Mundial de la salud. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva no. 311 [Internet]. Sept 2014. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>
2. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas sanitarias mundiales 2014. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014.
3. Hernández M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016: Resultados ponderados. [Presentación] Instituto Nacional de Salud Pública. 14 de diciembre 2016.
4. Stevens G, Dias RH, Thomas KJ, Rivera JA, Carvalho N, Barquera S, et al. Characterizing the epidemiological transition in Mexico: national and subnational burden of diseases, injuries, and risk factors. *PLoS Med*. 2008;5(6):e125
5. García-García E, De la Llata-Romero M, KauferHorwitz M, Tusié-Luna MT, Calzada-León R, Vázquez- Velázquez V, et al. Obesity and the metabolic syndrome as a public health problem: a reflection. *Salud Publica Mex*. 2008;50(6):530-47.
6. Márquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, ViramontesHörner D, Fernández Ballart JD, Salas Salvadó J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr* 2011;14(10):1702-13.)
7. Jeffrey I. Mechanick et al. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. *Endocr Pract*. 2017;23(No. 3). March 2017.

8. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract.* 2014;20:977-989.
9. Clària J, Dalli J, Yacoubian S, Gao F, Serhan CN. Resolvin D1 and resolvin D2 govern local inflammatory tone in obese fat. *J Immuno* 2012; 189 (5): 2597-2605.
10. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007; 117 (1): 175-184.
11. Olatz Izaola et al. Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Nutr Hosp.* 2015;31(6):2352-2358
12. De Luis DA, Sagrado MG, Conde R, Aller R, Izaola O, de la Fuente B, Castrillón JL, Romero E. Relation of resistin levels with cardiovascular risk factors, insulin resistance and inflammation in naïve diabetes obese patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89(2):110-4.
13. Barbarroja N et al. The obese healthy paradox: is inflammation the answer? *Biochem J* 2010; 430 (1): 141-149.)
14. Muñoz-Garach A, Cornejo-Pareja I, J. Tinahones F. Does Metabolically Healthy Obesity Exist?. *Nutrients* 2016, 8, 320
15. Karelis, A.; Faraj, M.; Bastard, J.; St-Pierre, D.; Brochu, M.; Prud'homme, D.; Rabasa-Lhoret, R. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 4145–4150.

16. Kantartzis, K.; Machann, J.; Schick, F.; Rittig, K.; Machicao, F.; Fritsche, A.; Häring, H.-U.; Stefan, N. Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malignant obesity. *Diabetologia* 2011, 54, 864–868.
17. Stefan, N.; Kantartzis, K.; Machann, J.; Schick, F.; Thamer, C.; Rittig, K.; Balletshofer, B.; Machicao, F.; Fritsche, A.; Häring, H.U. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch. Intern. Med.* 2008, 168, 1609–1616.
18. Camhi, S.M.; Katzmarzyk, P.T. Differences in body composition between metabolically healthy obese and metabolically abnormal obese adults. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2014, 38, 1142–1145.
19. Bobbioni-Harsch, E.; Pataky, Z.; Makoundou, V.; Laville, M.; Disse, E.; Anderwald, C.; Konrad, T.; Golay, A. From metabolic normality to cardiometabolic risk factors in subjects with obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2012, 20, 2063–2069.
20. Aguilar-Salinas, C.; García, E.; Robles, L.; Riaño, D.; Ruiz-Gomez, D.; García-Ulloa, A.; Melgarejo, M.A.; Zamora, M.; Guillen-Pineda, L.E.; Mehta, R.; et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 93, 4075–4079.
21. Karelis, A.; Rabasa-Lhoret, R. Obesity: Can inflammatory status define metabolic health? *Nat. Rev. Endocrinol.* **2013**, 9, 694–695.
22. Sutherland, J.; McKinley, B.; Eckel, R. The metabolic syndrome and inflammation. *Metab. Syndr. Relat Disord.* **2004**, 2, 82–104.

23. Beck E, Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Metabolically obese normal-weight individuals and metabolically healthy, but obese, subjects. *Rev Med Suisse*. 2009;5:1644---6, 1648-1649.
24. Rissanen P, Franssila-Kallunki A, Rissanen A. Cardiac parasympathetic activity is increased by weight loss in healthy obese women. *Obes Res*. 2001;9:637—43.
25. Inui A. Ghrelin: An orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. *Nature reviews. Neuroscience*. 2001;2:551—60
26. Blüher M. The distinction of metabolically «healthy» from «unhealthy» obese individuals. *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21:38—43
27. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. *Obes Res*. 2005;13:1116—22.
28. Jeong A. Kim, Hye Soon Park. White blood cell count and abdominal fat distribution in female obese adolescents. *Metabolism Clinical and Experimental* 57 (2008) 1375–1379
29. Herishanu Y, Rogowski O, Polliack A, Marilus R. Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia. *Eur J Haematol* 2006;76:516-20.
30. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97 (7): 993-6

31. Gonzalo L Urrejola et Al. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado. *Rev Med Chile* 2013; 141: 602-608
32. Günay E, Sarıncı Ulas, Işık, Akar O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Inflammation*. 2014;
33. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011, 61:69-90.
34. Imtiaz et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International Archives of Medicine* 2012, 5:2
35. Öztürk Z. A., M et Al. Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in geriatric diabetic patients?. *J. Endocrinol. Invest.* 36: 593-599, 2013
36. Yılmaz H, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 Diabetes mellitus in morbid obesity. *Diab Met Syndr: Clin Res Rev* (2014)
37. Hanife Usta Atmaca et al. Can Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Serve as an Inflammatory Marker in Obesity?. *İstanbul Med J* 2014; 15: 216-20
38. Li, S.; Chen, W.; Srinivasan, S.; Xu, J.; Berenson, G. Relation of childhood obesity/cardiometabolic phenotypes to adult cardiometabolic profile: The Bogalusa Heart Study. *Am. J. Epidemiol.* 2012, 176, S142–S149.

39. Eshtiaghi, R.; Keihani, S.; Hosseinpanah, F.; Barzin, M.; Azizi, F. Natural course of metabolically healthy abdominal obese adults after 10 years of follow-up: The Tehran Lipid and Glucose Study. *Int. J. Obes.* 2015, 39, 514–519.

40. Ridker PM: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363–9

41. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Lrac y RP: C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 445–51.