

Título: EFECTO DEL CONSUMO CRÓNICO DE ALCOHOL SOBRE LA RESPUESTA DE ADIPOCINAS SÉRICAS EN LA SEPSIS

Nombre: Martín Hernández, María Beatriz

Universidad: Universidad de La Laguna

Departamento: MEDICINA INTERNA

Fecha de lectura: 08/11/2013

Programa de doctorado: BIOMEDICA BASICA

Dirección:

- > **Director:** FRANCISCO JAVIER SANTOLARIA FERNÁNDEZ
- > **Codirector:** MARIA DE LOS REMEDIOS ALEMAN VALLS
- > **Codirector:** ANTONIO MILENA ABRIL

Tribunal:

- > **presidente:** ALICIA CONDE MARTEL
- > **secretario:** ANTONIO MARTÍNEZ RIERA
- > **vocal:** M. JOSE DE LA VEGA PRIETO

Descriptores:

- > ALCOHOLISMO

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

Localización: EFECTO DEL CONSUMO CRÓNICO DE ALCOHOL SOBRE LA RESPUESTA DE ADIPOCINAS SÉRICAS EN LA SEPSIS

Resumen: El consumo agudo y crónico de alcohol se asocia con una respuesta inmune anormal (tanto de la inmunidad innata como adquirida), que conlleva un mayor riesgo de infecciones graves y una mayor mortalidad. El consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo para el desarrollo de neumonías, las cuales son más graves y con mayor mortalidad (Fernández Sola J 1995).

El alcohol puede alterar la función leucocitaria y la activación del sistema inmune a muy distintos niveles. Los patrones de citocinas referidos en la literatura en relación con el consumo de etanol son variables. Nicolau C et al, en sujetos con dependencia alcohólica, refieren un aumento de la IL-6 y no encuentran diferencias respecto a IL-8, IL-10, IL-12 y TNFa. Por otra parte, se ha referido un aumento de los receptores tipo 1 del TNFa en diversas muestras de tejido (Rodríguez DA 2004). Liappas LA et al (2007) también en alcohólicos con dependencia y sin enfermedad hepática, refieren un aumento de la IL-6 que correlaciona con las transaminasas y con la B12. Sander M et al (2002) refieren un aumento de la IL-10 con una disminución del cociente IL-6/IL-10 en el postoperatorio inmediato de sujetos alcohólicos operados de diversas neoplasias. La disminución de dicho índice se relaciona con la presencia de infecciones en el postoperatorio. Von Donosow V et al (2004) al comienzo de una sepsis refieren que los alcohólicos presentan valores inferiores de IL-1, IL-6 y de IL-8. Finalmente, Daniluk J et al (2001) en pacientes con cirrosis hepática refieren un aumento de la IL-6 y

disminución de la IL-10.

La hipótesis de que el tejido adiposo blanco (TAB) puede desempeñar otras funciones fisiológicas más allá de ser un mero depósito de grasa empezó a ser tangible tras el descubrimiento de la leptina en 1999. En la actualidad se sabe que el TAB produce más de 50 factores con actividad parecida a la de las citocinas (correctamente denominadas adipocinas). Estas adipocinas utilizan mecanismos de acción endocrinos, paracrinos, autocrinos y yuxtacrinos e intervienen en una amplia variedad de procesos fisiológicos y patológicos, incluidas la inmunidad y la inflamación. Es importante subrayar el término adipocina, que está generalmente asociado a sustancias biológicamente activas encontradas en los adipositos del TAB (Fantuzzi G, 2005). Sin embargo, estos factores pueden ser sintetizados por otros tejidos y participar en funciones no relacionadas con las funciones típicas del TAB, lo que pone de manifiesto otras funciones importantes de estas moléculas en la fisiología de diversos tejidos y órganos periféricos. Las adipocinas incluyen una gran variedad de péptidos proinflamatorios, entre los que se encuentra el TNF (tumor necrosis factor `factor de necrosis tumoral); su secreción se observó incluso antes del descubrimiento de la leptina; la IL-6, la IL-1, la MCP-1, el PAI-1, el angiotensinógeno, entre otras (Trayhurm P, 2005). Estas adipocinas proinflamatorias contribuyen notablemente al estado de inflamación subclínico.

Entre estas adipocinas, la adiponectina, leptina, resistina y visfatina están implicados en el desarrollo de síndrome metabólico, actuando sobre la biología local del adiposito y la del organismo, parece ser que la relación del adiposito con la resistencia a la insulina es independiente de la función del tejido adiposo como depósito de energía. El exceso de grasa en la obesidad tiene una correlación positiva con la resistencia insulínica y el aumento de la concentración de marcadores inflamatorios vasculares (Ziccardi P, 2002). No todos los depósitos grasos presentan el mismo patrón de secreción de las diferentes adipocinas. Numerosos trabajos han demostrado que los depósitos de grasa visceral son metabólicamente más activos que los de grasa subcutánea (Hamdy O, 2006). Tanto menos conocida y objeto de nuestro estudio, es el estudio de estas adipocinas como modulares inflamatorios y reactantes de fase aguda.

Nuestro estudio sigue estas líneas de trabajo, es un estudio prospectivo observacional en un solo centro: Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Santa cruz de Tenerife. Estudiamos cuatro grupos de 30 pacientes cada uno; pacientes alcohólicos (consumo de al menos 80g/día de alcohol), pacientes con sepsis (dos o más criterios de SIRS y evidencia clínica de infección), pacientes alcohólicos no infectados, que ingresarán en una unidad hospitalaria para desintoxicación (UHTD) y por último, sujetos control, no bebedores y no infectados, de similar edad a los anteriores.

Se excluirán los enfermos con cirrosis hepática.

Analizamos en los pacientes alcohólicos sépticos las concentraciones de las adipocinas anteriormente mencionadas, comparándolas con las de pacientes sépticos no alcohólicos, con las de alcohólicos no infectados y con las de controles sanos. Además, analizaremos diversos elementos de los sistemas defensivos frente a la infección: moléculas de adhesión, integrinas, factores quimiotácticos, otras citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.

En sujetos alcohólicos, no infectados, ingresados para deshabituación, también estudiaremos las alteraciones de los sistemas defensivos producidos por el alcohol.

Llevamos a cabo las siguientes determinaciones: Evaluación clínica; Valoración del índice de adiposidad por medio del IMC, para ajustar las concentraciones de las adipocinas, y VNS; Intensidad del alcoholismo y dependencia: CAGE; Valoración general por medio del análisis de diversos parámetros como aquellos que valoran el estado de nutrición, reactantes de fase aguda; y estudio biológico de mediadores de la inflamación: Adipocinas, tales como: leptina, adiponectina, visfatina, resistina. Y otras como moléculas de adhesión

(integrinas), citocinas que regulan el crecimiento y la diferenciación leucocitarias e interleukinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Son muchos los estudios que demuestran, desde el punto de vista epidemiológico, la relación entre consumo excesivo de alcohol y aumento de susceptibilidad a las infecciones. La mayoría han sido realizados in vitro o en animales de experimentación, y, en cambio, son muy pocos los estudios en humanos. Nunca se ha realizado este tipo de abordaje con cuatro grupos: alcohol, no alcohol, infección no infección, para ver la influencia de ambos factores, alcohol y sepsis, y su posible interacción sobre los mediadores de la inflamación.