



## INFLAMACIÓN Y DISLIPEMIA

**Eduardo Esteve, Wifredo Ricart  
y José Manuel Fernández-Real**

Sección de Diabetes, Endocrinología y Nutrición  
Hospital Universitario de Girona «Dr. Josep Trueta»  
Girona, España

---

La aterosclerosis es una de las principales causas de mortalidad en los países desarrollados. Existen diferentes factores que se asocian de manera independiente con el mayor riesgo de presentar patología cardiovascular; entre ellos sin duda se encuentra la dislipemia. Los lípidos, para ser transportados en la sangre, precisan unirse a proteínas formando así las lipoproteínas. Las partículas VLDL son generadas en el hígado y contienen colesterol y sobre todo ácidos grasos (AG) de forma libre o bien unidos formando triglicéridos. Los triglicéridos y el colesterol que forman las VLDL provienen de la síntesis hepática y de la degradación de los quilomicrones que transportan los lípidos ingeridos en la dieta. Las VLDL sufren lipólisis en el torrente sanguíneo, parte de ellas son captadas por el hígado y el resto pierden gran parte de sus AG transformándose en partículas IDL (intermediate density lipoproteins) y LDL. Las LDL son captadas en parte por el hígado y en parte por las células, lo que disminuye la génesis intracelular de colesterol y disminuye la formación de receptores LDL. Las HDL, por otra parte, son claves en el transporte inverso de colesterol, reco-

gen el colesterol celular y son captadas posteriormente en el hígado para su catabolismo. La hiperlipemia conduce a la acumulación de colesterol en los macrófagos, lo que da lugar a la formación de células espumosas que se agrupan en la capa íntima de la pared arterial generando la fase precoz de la lesión aterosclerótica. En diferentes artículos de asociación y de intervención, el aumento del c-LDL y la disminución del c-HDL se presentan como dos de los principales factores de riesgo cardiovascular, siendo el papel de la hipertrigliceridemia en la aterosclerosis más controvertido.

La inflamación y la infección dan lugar a una serie de cambios denominados en su conjunto como respuesta de fase aguda (RFA). La RFA protege a las personas de la lesión tisular y facilita los mecanismos de reparación,<sup>1</sup> pero si estos mecanismos inflamatorios se mantienen y cronicizan en el tiempo, se convierten en perjudiciales asociándose a la aparición del síndrome metabólico y la aterosclerosis. Las citocinas, sintetizadas en macrófagos, monocitos, adipocitos y otros muchos tipos celulares, son claves en los mecanismos inflamatorios, ya que

modulan la respuesta humoral del sistema inmunitario.

Durante la inflamación se producen modificaciones tanto en la concentración como en la composición de las lipoproteínas encaminadas a disminuir la toxicidad de los agentes biológicos y químicos, y a la redistribución de nutrientes a las células encargadas de generar la respuesta inmunitaria.<sup>2</sup> Se han observado diferentes efectos beneficiosos de la dislipemia asociada a la inflamación, como son:

1. El aumento del amiloide A de las partículas HDL inducido por las citocinas redirige las lipoproteínas hacia los lugares donde existe lesión tisular.<sup>3</sup>
2. Los mecanismos inflamatorios también podrían facilitar un mayor reparto de las lipoproteínas a las células encargadas del sistema inmunitario.<sup>4</sup>
3. Las lipoproteínas son capaces de captar endotoxinas e inactivarlas.<sup>5,6</sup> Se unen a la porción bioactiva del lípido A de la lipopolisacárida (LPS) previniendo a los monocitos y a los macrófagos de su estimulación.<sup>7-11</sup> El complejo lipoproteína-LPS es posteriormente eliminado por el hígado.<sup>12,13</sup> En estudios que utilizan modelos experimentales se ha observado que la elevación de los niveles de lipoproteínas disminuye la estimulación de la inflamación causada por la LPS y aumenta la supervivencia del huésped durante la endotoxemia o la infección bacteriana.<sup>14,15</sup> La apolipoproteína E (apoE) es también capaz de unir endotoxinas; los complejos LPS-apoE incrementan su captación por parte del receptor hepático de LDL, lo que facilita su aclaramiento.<sup>16,17</sup>
4. Por último, las lipoproteínas son capaces de unirse a virus, parásitos y cristales de urato bloqueando sus efectos lesivos y proinflamatorios.<sup>18-20</sup>

Los cambios lipídicos asociados a la inflamación, *a priori* beneficiosos, se convierten en perjudiciales si la inflamación se perpetúa en el tiempo, y participan en el aumento del riesgo cardiovascular asociado a la inflamación.

A continuación revisaremos los cambios producidos por la inflamación en los niveles séricos y en la composición de las diferentes lipoproteínas; las variaciones en la función de diferentes enzimas y proteínas que participan en el metabolismo de los lípidos; los posibles mecanismos que unen las vías de la respuesta inflamatoria con la síntesis, almacenamiento y aclaramiento de los lípidos, y cómo esta interacción podría justificar, en parte, el aumento de la aterosclerosis observado en la inflamación crónica.

## **CAMBIOS EN LAS HDL DURANTE LA INFLAMACIÓN**

Las partículas HDL son fundamentales para el transporte inverso de colesterol y por tanto para la protección de las personas frente al desarrollo de la patología coronaria.<sup>21</sup> La inflamación crónica no sólo reduce el c-HDL y altera el transporte inverso de colesterol, sino que también disminuye la función protectora de las partículas HDL frente a la oxidación de las LDL. Existen diferentes mecanismos por los cuales las citocinas inflamatorias pueden modificar la talla, composición y función de las HDL. La reducción del c-HDL no sólo se debe a una menor captación celular de colesterol, sino también al catabolismo acelerado de las HDL.

### **c-HDL e inflamación**

En la literatura científica se observa que los sujetos con enfermedades crónicas como la artritis reumatoide tienen cifras menores de c-HDL que

la población general.<sup>22</sup> También se ha descrito tanto en sujetos sanos como en pacientes con enfermedad coronaria la existencia de una correlación inversa entre los niveles de c-HDL y el grado de inflamación.<sup>23-29</sup> Así, como existe asociación negativa entre las citocinas proinflamatorias y el c-HDL, observamos lo contrario al evaluar citocinas antiinflamatorias como la IL-10, cuyos valores plasmáticos se correlacionan positivamente con el c-HDL.<sup>30</sup> En esta misma dirección, la resolución de situaciones de inflamación crónica como la periodontitis eleva el c-HDL,<sup>31</sup> y el tratamiento con cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa, genera un aumento en los niveles de c-HDL que se correlaciona con la disminución de la IL-6.<sup>32</sup>

Estudiando el efecto sobre los lípidos de diferentes polimorfismos genéticos, observamos que los portadores diabéticos del alelo CA16 en el gen del TNF- $\alpha$  tienen cifras superiores de c-HDL,<sup>33</sup> mientras que los sujetos que poseen el polimorfismo -174G en el gen de la IL-6 tienen niveles inferiores de c-HDL.<sup>34</sup>

En estudios en animales, la infusión de citocinas es capaz de reducir el c-HDL.<sup>35-40</sup>

### Alteraciones en el transporte inverso de colesterol

La captación de colesterol por parte de las partículas HDL se realiza mediante un mecanismo pasivo de difusión dependiente del gradiente de colesterol libre, y activamente por la interacción de las pre-beta-HDL con el ATP binding cassette A1 (ABCA1).<sup>41</sup> El ABCA1 es un transportador de colesterol cuya activación parece ser el primer paso del transporte inverso de colesterol y que resulta decisivo en el control de los niveles de HDL.<sup>42</sup> En respuesta a la sobrecarga lipídica, los macrófagos activan la salida celular de colesterol mediada por el ACBA1 hacia las partículas HDL.<sup>43</sup> Los receptores hepáticos X

(LXR) son reguladores de la transcripción de la absorción celular de colesterol, de su transporte y de su eliminación.<sup>44</sup> En los macrófagos, la activación de los LXR resulta determinante para el inicio de la respuesta celular a la sobrecarga lipídica, y su activación induce la expresión de los genes implicados en la salida de colesterol, como el ACBA1, la proteína transportadora de fosfolípidos (PLTP) y la apoE, que finalmente transfieren el exceso intracelular de colesterol a las lipoproteínas que poseen ApoA1 o apoE.<sup>44-46</sup> Existen estudios que confirman estos datos. En modelos animales, la infusión de LXR es capaz de reducir la aterosclerosis.<sup>47</sup>

La LPS y las citocinas inhiben la salida del colesterol celular al reducir la expresión del gen de ACBA-1, lo que favorece la acumulación intracelular de colesterol. La IL-1 también reduce la expresión del RNAm de los PPAR y del LXR-a.<sup>48,49</sup> Todos estos cambios podrían explicar el descenso de ApoA1 y c-HDL durante la respuesta inflamatoria.<sup>50</sup>

Recientemente se han descrito los receptores Toll-like (TLR) que tienen la capacidad de reconocer diferentes componentes microbianos y cuya activación estimula los mecanismos proinflamatorios.<sup>51</sup> La asociación de los TLR con la inflamación y la aterosclerosis se demuestra al observar la elevación de la expresión de estos receptores en las placas de aterosclerosis y por la elevación del riesgo de aterosclerosis asociado a polimorfismos en el gen que codifica los TLR.<sup>4,52,53</sup>

Resulta fundamental el descubrimiento de la existencia de un cruce entre las vías que siguen a la estimulación del LXR y el TLR; de este modo, la estimulación de los TLR antagoniza con la vía del LXR e inhibe la expresión de los genes del ABCA1 y apoE dificultando el transporte inverso de colesterol dependiente de apoA1.<sup>46</sup> Esta interacción entre ambas vías explicaría la asociación de la infección con la dislipemia, ya que demues-

tra un efecto directo entre la respuesta frente a componentes microbianos y la acumulación de colesterol intracelular que conduce a la transformación de macrófagos en células espumosas, que forman parte de la lesión aterosclerótica precoz<sup>54</sup> (fig. 1).

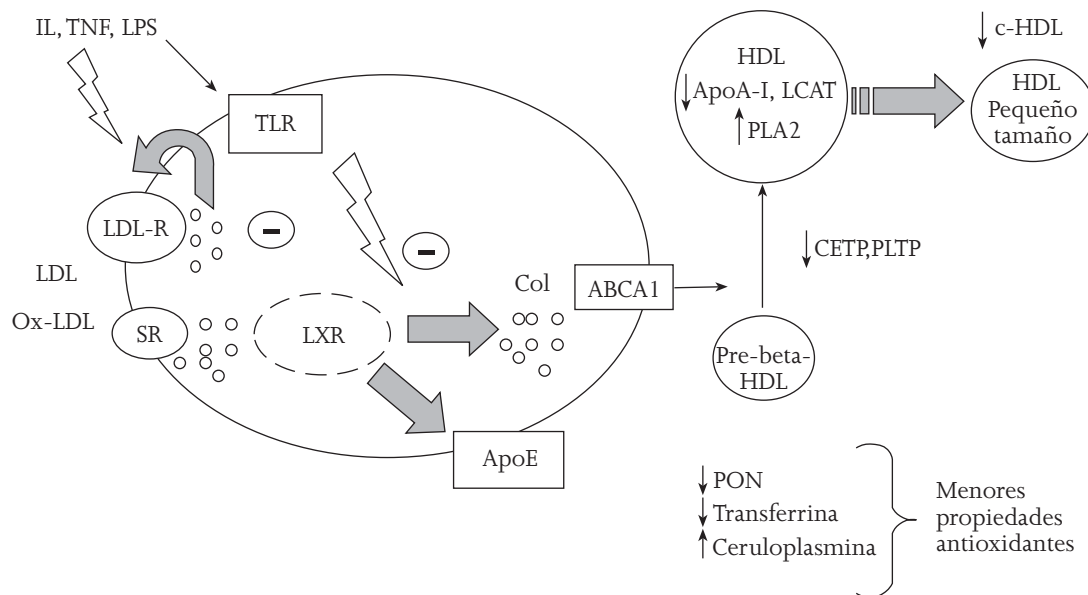
### Modificaciones en las apolipoproteínas de las HDL

La apoA1 es la principal proteína estructural de las partículas HDL y es fundamental para el transporte inverso de colesterol.<sup>55</sup> De hecho, el tamaño de las partículas HDL es también determi-

nante en el catabolismo de éstas.<sup>56</sup> La infusión de endotoxina liberadora de citocinas induce la disminución del RNAm intra y extrahepático de la apoA1 en ratas y conejos,<sup>40,57,58</sup> sin que se haya podido confirmar estos resultados en otras especies;<sup>37,59</sup> por otra parte, la infusión directa de TNF e IL-1 en ratones y monos sí reduce el RNAm de la apoA1 como también lo hace en cultivos de adipocitos.<sup>38,60</sup> De esta manera, la inflamación puede actuar sobre la disminución del tamaño de las HDL e incrementar su catabolismo.

Los niveles de apolipoproteína J aumentan tras la administración de LPS, TNF- $\alpha$  e IL-1,<sup>61</sup> y

**Figura 1.** Mecanismos que provocan el llenado intracelular de lípidos, alterando el transporte inverso del colesterol y la capacidad antioxidante de la HDL.



La inflamación inhibe la señal del LXR afectando a la salida del colesterol a través del ABCA1, PLTP y apoE; además, anula la supresión del LDL-R producido por una elevada concentración intracelular de colesterol e induce la expresión de receptores antioxidantes. TNF: factor de necrosis tumoral, IL: interleucina, LPS: lipopolisacárido, TLR: receptor «tool-like», LXR: receptor LX, SR: receptor antioxidante, LDL-R: receptor LDL, Col: colesterol, ApoE: apolipoproteína E, ABCA1: casete A1 de unión a ATP, ApoA-1: apolipoproteína A-1, LCAT: lecitina colesterol acetiltransferasa, sPLA2: fosfolipasa secretora no pancreática A2, CETP: proteína transportadora de colesterol esterificado, PLTP: proteína transportadora de fosfolípidos, Ox-LDL: LDL oxidado.

el RNAm de la apoJ también se eleva tras el estímulo de citocinas y endotoxina.<sup>58,61</sup> La apoJ participa en la movilización, captación y redistribución de lípidos desde las células lesionadas o enriquecidas en lípidos y regula la diferenciación de las fibras musculares lisas de los vasos sanguíneos, que a su vez son componentes de la lesión ateromatosa.<sup>62,63</sup>

### **Modificación en las enzimas participantes en el metabolismo de las HDL**

La lipasa hepática (LH), enzima sintetizada en el hígado, tiene un papel fundamental en el metabolismo lipídico.<sup>64</sup> Participa en la hidrólisis de triglicéridos (TG) de las VLDL y de los remanentes de quilomicrones (QM) facilitando la captura de estas partículas de la circulación sanguínea, participa en la conversión de las partículas VLDL en LDL y finalmente hidroliza TG de las HDL dando lugar a la formación de partículas pre-beta-HDL, fundamentales en el inicio del transporte inverso de colesterol.<sup>65</sup> En ratones, ratas y humanos se ha encontrado disminución de la actividad de la LH durante la respuesta de fase aguda.<sup>66-70</sup> La endotoxina y la IL-1 reducen en un 75 % los niveles de RNAm de la LH en ratones y hepatocitos.<sup>71</sup> La disminución de la actividad de la LH contribuye también al aumento de los triglicéridos por descenso de la hidrólisis de las VLDL y a la reducción del transporte inverso de colesterol por el aumento de las partículas HDL ricas en TG.<sup>72</sup>

La inflamación también reduce la actividad de la lecitín-colesterol-aciltransferasa (LCAT) tanto *in vivo* como *in vitro* en hepatocitos.<sup>35,73-75</sup> La LCAT es una enzima fundamental en la reesterificación del colesterol. El colesterol esterificado migra al centro de la partícula de HDL; de esta manera, se establece y mantiene el gradiente de coles-

terol que permite el paso de colesterol desde las células a las partículas HDL y la formación de partículas HDL de gran tamaño.

Durante la respuesta de fase aguda también se ha observado una disminución en la actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) y de la PLTP. El RNAm de ambas enzimas se reduce durante la inflamación, lo que contribuye a modificaciones en el metabolismo y función de las HDL.<sup>76-79</sup> La CETP intercambia colesterol de las HDL por TG de las VLDL. Si este intercambio disminuye, se reduce el aclaramiento hepático de colesterol. La PLTP intercambia fosfolípidos y colesterol entre las partículas ricas en TG y las HDL; la reducción de la actividad de esta enzima disminuye el aclaramiento celular de colesterol al reducir el intercambio de colesterol hacia las VLDL.<sup>80</sup>

Las modificaciones en estas enzimas participantes en el transporte inverso de colesterol conducen al descenso de los niveles de HDL así como a la reducción del tamaño y a la modificación de los componentes de estas partículas, disminuyendo los ésteres de colesterol y aumentando los triglicéridos y el colesterol libre.<sup>73,75,81</sup> Las lipoproteínas HDL de menor tamaño presentarán un catabolismo acelerado y una eliminación más rápida de la circulación.<sup>82</sup>

Las HDL de fase aguda tienen menores niveles de *paroxonasa* (PON).<sup>83</sup> Esta enzima protege a las LDL del estrés oxidativo, observándose un descenso de la actividad antioxidante de las HDL cuando los niveles de PON disminuyen.<sup>84-86</sup> Durante la inflamación o la infusión de endotoxina y citocinas, la actividad de la PON disminuye tanto en humanos como en animales y la oxidación de las LDL aumenta siguiendo el curso temporal de la reducción de actividad de la PON.<sup>83,87</sup>

La *fosfolipasa secretora no pancreática A2* (sPLA2) es una enzima asociada a las partículas HDL, cuyos niveles aumentan durante la infección e infla-

mación.<sup>88-90</sup> La sPLA2 hidroliza fosfolípidos de las HDL y reduce el tamaño de estas partículas sin generar pre-beta-HDL, lo que favorece el aclaramiento más rápido de las HDL.<sup>91</sup> La sobreexpresión de sPLA2 en ratones transgénicos disminuye la concentración de c-HDL, apoA1 y fosfolípidos, aumentando a su vez los TG y las proteínas que forman las HDL.<sup>91,92</sup> La infusión de citocinas como la IL-6 es capaz de aumentar los niveles de sPLA2,<sup>89</sup> esta elevación de sPLA2 se asocia a aumento del riesgo de patología coronaria y acelera el desarrollo de aterosclerosis.<sup>93,94</sup>

Todos estos cambios en las enzimas que participan en el transporte inverso de colesterol llevan a la reducción de los niveles de HDL, al menor tamaño de estas partículas y a modificaciones en su composición, dando lugar a la disminución de los ésteres de colesterol y al aumento del colesterol libre y los TG en las HDL. Estas partículas HDL de menor tamaño tienen un catabolismo acelerado y son eliminadas precozmente de la circulación con la consiguiente reducción de los niveles de c-HDL. Finalmente, también se modifica la capacidad antioxidante de la HDL.

### Modificaciones en las proteínas de fase aguda ligadas a las HDL

En la respuesta inflamatoria se producen cambios en una serie de proteínas que pueden contribuir a la modificación del transporte inverso de colesterol y a la reducción de la actividad antioxidante de las HDL, ya que éstas protegen a las LDL de la oxidación.

La transferrina es una proteína ligada al metabolismo del hierro que también se asocia a las partículas HDL y que desarrolla actividad antiaterogénica.<sup>95</sup> Durante la respuesta de fase aguda tanto la secreción hepática como la unión de la transferrina a las HDL disminuye, con la consiguiente reducción de la protección dada por las HDL frente a la oxidación de las LDL.<sup>79</sup>

La ceruloplasmina, proteína asociada a las HDL, aumenta durante la inflamación. Su papel en los cambios lipídicos de la inflamación no está claro y es contradictorio, ya que mientras que en unos estudios se le atribuye actividad antioxidante,<sup>96</sup> en otros podría favorecer la oxidación de las HDL.<sup>97,98</sup>

Otra de las proteínas asociadas a las HDL que aumenta durante la inflamación es el *amiloide sérico A* (SAA).<sup>99,100</sup> Las HDL ricas en SAA se unen *in vitro* más fácilmente a los macrófagos que a los hepatocitos, lo que redirige a estas partículas hacia éstos a expensas de entorpecer su metabolización hepática.<sup>101</sup> Sin embargo, en estudios en animales transgénicos sometidos a inflamación que sobreexpresan SAA no se evidencia modificación del c-HDL.<sup>102</sup> Una posible explicación a estos resultados sería la capacidad del SAA para activar el sPLA2 *in vitro* que no se confirma en estudios en animales.<sup>91,103</sup>

### Modificaciones en los fosfolípidos de las HDL durante la infección

Los fosfolípidos, componentes de superficie de las lipoproteínas, son los principales determinantes de la capacidad de éstas para unir LPS. De hecho, la capacidad de las diferentes lipoproteínas de neutralizar la LPS depende de su contenido en fosfolípidos y no de la proporción de colesterol o TG presentes en su composición.<sup>104</sup> El índice fosfolípidos/colesterol se presenta como el factor que mejor se correlaciona con la captación de LPS, aunque también lo son en menor grado la apoE y la apoB.<sup>105</sup> El aumento del contenido en fosfolípidos de las lipoproteínas circulantes protege de los efectos perjudiciales de la LPS, que es capaz de unirse a las vesículas formadas por fosfolípidos, así como a partículas o emulsiones artificiales ricas en fosfolípidos.<sup>106-109</sup>

En el plasma sanguíneo, la mayoría de los fosfolípidos circulantes se encuentran formando parte de la superficie de las HDL, siendo éstas las principales lipoproteínas capaces de unirse a la LPS.<sup>110,111</sup> Sin embargo, durante la infección la concentración total de fosfolípidos unidos a las HDL disminuye, y lo hace correlacionándose con la menor capacidad de las HDL para captar LPS;<sup>31,105</sup> por el contrario, la concentración de fosfolípidos de las VLDL y LDL aumenta durante la infección y también lo hace de manera proporcional a su capacidad para unir LPS, convirtiéndose estas lipoproteínas en fundamentales en la neutralización de LPS durante la infección.<sup>105</sup> Los cambios en el contenido de fosfolípidos en las VLDL y LDL podrían sugerir un mecanismo de compensación dirigido a proteger a los huéspedes de la LPS, y podría explicar en parte el aumento de los TG observado durante la respuesta de fase aguda.

## MODIFICACIONES EN LAS PARTÍCULAS VLDL Y LOS TRIGLICÉRIDOS DURANTE LA INFLAMACIÓN

Los TG plasmáticos se hallan fundamentalmente formando las lipoproteínas VLDL. La hipertrigliceridemia es considerada por algunos autores como un factor de riesgo cardiovascular independiente, especialmente en determinados grupos como la población diabética.<sup>112-114</sup> Sin embargo, en los estudios poblacionales es difícil establecer una relación independiente entre los TG y el riesgo cardiovascular debido a la estrecha relación de éstos con los niveles de c-HDL.<sup>115</sup>

### Triglicéridos e inflamación

En numerosos artículos se describe la presencia de hipertrigliceridemia en sujetos con infecciones frecuentes o crónicas como el sida, la

fibrosis quística o el lupus eritematoso sistémico;<sup>116,117</sup> en estas enfermedades, los niveles plasmáticos de marcadores de inflamación como el TNF- $\alpha$  o el IFN- $\alpha$  se correlacionan positivamente con los niveles de TG, VLDL-TG y apoB.<sup>117-119</sup> En población sana, tanto el TNF- $\alpha$  como las fracciones solubles de los receptores de TNF- $\alpha$  (sTNFR) se correlacionan positivamente con los niveles de TG y negativamente con el c-HDL.<sup>27,29</sup> En hipertensos y enfermos con cardiopatía isquémica también se ha descrito esta asociación.<sup>25,120-122</sup> La IL-6, otra de las principales citocinas, está también ligada a la dislipemia, al síndrome metabólico y a la aterosclerosis.<sup>123,124</sup> Los valores plasmáticos de IL-6 se asocian con cifras más altas de TG y más bajas de c-HDL tanto en población sana como en sujetos con diabetes, dislipemia o enfermedad cardiovascular.<sup>23,26,34,125,126</sup> Los TG y las partículas ricas en TG posprandiales, que se asocian en la literatura científica con aumento del riesgo cardiovascular, también se correlacionan con marcadores de inflamación como el TNF- $\alpha$  y la IL-6.<sup>127-130</sup> Finalmente, la asociación de la dislipemia con la inflamación también se confirma al estudiar las citocinas antiinflamatorias como la IL-10. Cuando los niveles plasmáticos de IL-10 aumentan, el c-HDL también lo hace, y los TG, el colesterol y el c-LDL disminuyen de manera proporcional.<sup>30</sup>

El uso de fibratos y estatinas no sólo disminuye los TG, sino también las citocinas y la proteína C reactiva (PCR), señalando un posible nexo de unión entre ambas entidades.<sup>125,126,131</sup> El cilostazol induce efectos beneficiosos sobre la dislipemia reduciendo los TG y aumentando el c-HDL; esta mejora en los niveles lipídicos se correlaciona con la reducción de la IL-6 plasmática.<sup>32</sup>

La asociación entre la inflamación y los TG también se demuestra en los estudios genéticos de diferentes polimorfismos del gen del TNF- $\alpha$

y de la IL-6. El polimorfismo TNFRSF1B en el gen que codifica el receptor de TNF se asocia al aumento de la susceptibilidad a padecer hiperlipemia familiar combinada en sujetos sanos o con cardiopatía isquémica;<sup>132-134</sup> el polimorfismo NCOI en el gen de TNF- $\alpha$  se correlaciona también con el aumento basal y posprandial de TG en diferentes artículos.<sup>135-137</sup> En la misma dirección, los portadores del polimorfismo -147G en el gen de la IL-6 tienen cifras más elevadas de TG y VLDL-TG y menores de c-HDL.<sup>34</sup>

La infusión de citocinas en animales eleva los niveles de TG mediante diferentes mecanismos.

### **Etiopatogenia de las modificaciones en los triglicéridos**

La hipertrigliceridemia asociada a la inflamación se atribuye al aumento de la producción de lipoproteínas ricas en TG y en menor medida a la disminución del aclaramiento de éstas, y podría reflejar un mecanismo de compensación frente al descenso de los niveles de c-HDL y de fosfolípidos ligados a las partículas HDL (fig. 2).

#### **Aumento de la lipogénesis**

El aumento de la producción hepática de lipoproteínas ricas en TG es secundario a la reesterificación de ácidos grasos libres (AGL) que llegan al hígado procedentes principalmente del incremento de la lipólisis y en menor medida de la síntesis hepática *de novo* de AGL.<sup>37,138-141</sup> El aumento de la lipólisis secundario a la inflamación depende tanto de la lipasa sensible como de la no sensible a hormonas.<sup>143</sup> Las citocinas pueden también estimular la lipólisis estimulando la síntesis de cortisol y catecolaminas.<sup>144</sup> El aumento de la lipólisis produce un incremento en el flujo de AGL al hígado, los cuales estimulan la secreción hepática de VLDL.

La infusión de LPS y diferentes citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IFN- $\alpha$  e IL-6 aumenta los TG plasmáticos estimulando la secreción hepática de partículas VLDL ricas en TG.<sup>36,37,145-148</sup> Sin embargo, en algún artículo la infusión continua de citocinas en dosis no fisiológicas puede reducir los TG.<sup>149,150</sup> *In vitro*, el TNF- $\alpha$  y la IL-1 también estimulan la síntesis de TG en adipocitos.<sup>151</sup> En animales o en cultivos celulares, la infusión de citocinas estimula tanto la lipólisis como la síntesis hepática *de novo* de AG de manera variable.<sup>138,152-159</sup> Por ejemplo, el TNF- $\alpha$  estimula ambas vías de producción de AGL, mientras que la IL-1 actúa sobre todo a nivel de la síntesis *de novo*.<sup>160</sup> Parte de la acción del TNF- $\alpha$  sobre los adipocitos puede deberse a la reducción de la síntesis de adiponectina y a la inhibición de la señal de la insulina.<sup>161</sup>

También la dieta puede modificar el efecto de las citocinas en la síntesis lipídica. En animales con dieta estándar, el TNF- $\alpha$  estimula tanto la lipólisis como la síntesis *de novo* de AGL, mientras que cuando reciben dieta rica en hidratos de carbono el TNF- $\alpha$  sólo induce la síntesis hepática *de novo*, pero no la lipólisis.<sup>153</sup>

#### **Disminución del aclaramiento de las lipoproteínas**

Aunque es un mecanismo menos importante en la elevación de los TG, en la inflamación se observa un descenso en el aclaramiento de las lipoproteínas ricas en TG. La endotoxina, en dosis elevadas, es capaz de disminuir la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), principal enzima responsable del catabolismo de las VLDL.<sup>162,163</sup> En animales y en cultivos de adipocitos o células endoteliales, el TNF- $\alpha$ , la IL-1, la IL-6 y el IFN- $\alpha$  reducen la actividad de la LPL;<sup>4,154,164-171</sup> asimismo, en humanos la administración de IFN- $\alpha$  e IL-6 reduce también la actividad de la LPL y aumenta los niveles de TG.<sup>172,173</sup> El efec-



aumento de los fosfolípidos que forman parte de las VLDL proporciona mayor capacidad para unir LPS y podría explicarse como un mecanismo de compensación frente al descenso de los fosfolípidos en las HDL, que podría producir a su vez, de manera secundaria, el aumento de los TG presente en la inflamación.<sup>15,105,180</sup>

## MODIFICACIONES EN EL COLESTEROL Y LAS PARTÍCULAS LDL DURANTE LA INFLAMACIÓN

Las partículas LDL están compuestas fundamentalmente por colesterol. En estudios clínicos y epidemiológicos se ha demostrado cómo el c-LDL se asocia de manera independiente con la enfermedad cardiovascular. Para evaluar el riesgo de patología cardiovascular asociado a las partículas LDL no sólo es importante el c-LDL, sino también el tamaño de las LDL y su grado de oxidación.

### c-LDL e inflamación

Los efectos de las citocinas en el metabolismo del colesterol son específicos en cada especie, siendo diferentes entre los primates y el resto de especies estudiadas. La citocinas en los ratones aumentan el colesterol, mientras que en primates lo disminuyen.<sup>36,72-74,181,182</sup>

Durante la sepsis, los niveles plasmáticos de c-LDL en humanos descienden, y la disminución se correlaciona con la mortalidad.<sup>183,184</sup> Un descenso similar del c-LDL ocurre generalmente en situaciones de inflamación crónica como el sida y la fibrosis quística, aunque los resultados en humanos también son controvertidos.<sup>68,70</sup> De hecho, en diferentes artículos en pacientes sanos o en enfermos de sida se han descrito correlaciones positivas entre el TNF- $\alpha$  o IFN- $\alpha$

con el c-LDL;<sup>27,119</sup> también la concentración de receptores s-TNF 1 y 2 se ha asociado con cifras superiores de c-LDL en sujetos sanos o enfermos con cardiopatía isquémica.<sup>25,29</sup> En la misma dirección, si los niveles de citocinas antiinflamatorias como la IL-10 disminuyen, también se eleva el c-LDL.<sup>30</sup>

En estudios genéticos el polimorfismo NcoI en el gen de TNF- $\beta$  se asocia con cifras superiores de c-LDL.<sup>185</sup>

Se ha observado también un efecto regulador de la dieta en estos cambios, encontrando que la dieta baja en grasa en sujetos con niveles altos de PCR producía menor reducción del c-LDL que los que tenían cifras bajas de PCR, lo que sugeriría que a mayor inflamación menos se responde a la dieta.<sup>186</sup>

En estudios en animales, la administración de citocinas y endotoxina en ratones estimula la síntesis de colesterol aumentando por tanto el colesterol total y el c-LDL. La elevación del colesterol en ratones durante la respuesta de fase aguda puede deberse a un aumento de la síntesis o a un descenso en el aclaramiento del colesterol a nivel del receptor de LDL (LDLr). La hidro-3-metil-glutaril coenzima A (HMCoA) reductasa es una de las enzimas fundamentales en la síntesis y secreción de colesterol. La administración de TNF- $\alpha$ , endotoxina e IL-1 en ratones produce un aumento del RNAm de la HMCoA reductasa, con mínimos efectos en el RNAm hepático del LDLr, lo que indica un papel más importante de la inflamación sobre la síntesis que sobre la eliminación del colesterol en ratones.<sup>36,38,72</sup> En primates, la infusión de TNF- $\alpha$  disminuye el colesterol sérico, mientras que la IL-1 no tiene efectos.<sup>4,73</sup> La administración de TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 en hepatocitos humanos disminuye la secreción de apoB y colesterol.<sup>187,188</sup>

## Modificaciones en el aclaramiento de c-LDL en la inflamación

El receptor de LDL es el principal aceptor de c-LDL y regula su concentración plasmática. La actividad del LDLr se encuentra bajo un estrecho control metabólico dependiente de la concentración celular de colesterol mediante un sistema de *feedback*. Cuando la concentración de colesterol intracelular aumenta, disminuye la síntesis y migración a la membrana de los receptores de LDL.<sup>189</sup> La inflamación altera la regulación en la expresión del LDLr, y el TNF- $\alpha$  y la IL-1 anulan la supresión del LDLr inducida por el aumento de la concentración intracelular de colesterol, lo que contribuye a la acumulación intracelular de colesterol.<sup>190,191</sup> También durante la respuesta de fase aguda se induce la expresión de receptores scavenger (Scr) mediante el aumento de la actividad de sus promotores,<sup>48</sup> lo que lleva al aclaramiento no controlado de colesterol y a la formación de células espumosas. La actividad del receptor scavenger no se suprime por el aumento intracelular de colesterol, por lo que su actividad no tiene mecanismos de control. La acumulación del colesterol por la desregulación del LDLr y por la vía del receptor scavenger, asociado a la disminución del aclaramiento de colesterol por parte de los transportadores ABCA1, lleva a la acumulación intracelular de colesterol y a la formación de células espumosas, que son la primera fase de la génesis de la placa de ateroma. Esta acumulación del colesterol a nivel celular podría explicar, por una parte, el aumento de la aterosclerosis asociado a la inflamación y por otra el descenso plasmático de c-LDL observado durante la respuesta de fase aguda.

Es posible que la intensidad y duración de la hipersecreción de citocinas pueda contribuir a explicar las acciones contrapuestas de la inflamación sobre la concentración de colesterol. La

inflamación crónica puede activar vías del metabolismo del colesterol, como la expresión de los receptores LDL y Scr, potenciar la formación de ácidos biliares o aumentar la esterificación y almacenamiento de colesterol.<sup>192</sup>

## Modificaciones en el tamaño y la oxidación de las LDL

No sólo se producen cambios en la concentración de c-LDL durante la inflamación, también se ha observado modificación en el tamaño de las LDL y aumento de su oxidación. El TNF- $\alpha$  se correlaciona en humanos negativamente con el tamaño de las LDL, por lo que el aumento en la concentración de esta citocina se asocia con menor tamaño de las LDL.<sup>27,193</sup> En estudios en primates la infusión de endotoxina disminuye la concentración de LDL pero aumenta la concentración de LDL pequeñas y densas. Estas partículas son más aterogénicas porque tienen una menor afinidad por los receptores de LDL, se oxidan con mayor rapidez y atraviesan más fácilmente la íntima de la pared arterial, lo que facilita su captación por las células espumosas.<sup>194,195</sup>

El aumento de la oxidación de las LDL se ha documentado en procesos inflamatorios e infecciosos.<sup>196</sup> Las LDL oxidadas son más aterogénicas, estimulan la síntesis y secreción de moléculas de adhesión, aumentan la proliferación de células musculares lisas y la citotoxicidad en las células endoteliales,<sup>197</sup> inducen la formación de células espumosas por la mayor afinidad de las LDL oxidadas por los receptores scavenger. El aumento de la oxidación de las LDL es debido en parte a la menor actividad protectora de las HDL causada por el descenso de la transferrina y la actividad PON y por el aumento de los niveles de ceruloplasmina en estas partículas, todo ello puede llevar al aumento de la oxidación de las LDL en la inflamación.<sup>83,87,95,198</sup>

## CONCLUSIÓN

Existen evidencias según las cuales durante la inflamación se producen cambios en el metabolismo de los lípidos encaminados a reducir la toxicidad de los agentes perjudiciales, a la reparación de tejidos y a la redistribución de nutrientes. Si estos cambios agudos se convierten en crónicos, los mismos mecanismos resultarán perjudiciales llevando a la dislipemia y a la formación de placas de ateroma. La cascada inflamatoria conduce a la disminución del c-HDL, al deterioro del transporte inverso de colesterol y a empeorar la actividad antioxidante de las HDL. Estos cambios podrían deberse a un mecanismo de protección conservado durante la evolución de la especie que intentaría acumular colesterol en las células durante la inflamación. La disminución del colesterol y los fosfolípidos asociados a las HDL podría poner en marcha mecanismos de compensación como la síntesis y acumulación de VLDL ricas en fosfolípidos para unirse y desactivar la LPS y otras sustancias tóxicas, lo que sin embargo conducirá a la hipertrigliceridemia. De este modo, los cambios lipídicos, asociados a su vez al síndrome metabólico (disminución del c-HDL y aumento de los triglicéridos), pueden ser vistos como un mecanismo de respuesta evolutivo frente a la agresión tisular. Asumiendo esto, el problema no sería la respuesta, sino la persistencia del estímulo inflamatorio.

## Bibliografía

- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
- Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR y cols. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000;181(Supl 3):462-72.
- Kisilevsky R, Subrahmanyam L. Serum amyloid A changes high density lipoprotein's cellular affinity. A clue to serum amyloid A's principal function. *Lab Invest* 1992;66:778-85.
- Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:207-15.
- Warren HS, Riveau GR, De Deckker FA y cols. Control of endotoxin activity and interleukin-1 production through regulation of lipopolysaccharide-lipoprotein binding by a macrophage factor. *Infect Immun* 1988;56:204-12.
- Navab M, Hough GP, Van Lenten BJ y cols. Low density lipoproteins transfer bacterial lipopolysaccharides across endothelial monolayers in a biologically active form. *J Clin Invest* 1988;81:601-5.
- Hubsch AP, Powell FS, Lerch PG y cols. A reconstituted, apolipoprotein A-I containing lipoprotein reduces tumor necrosis factor release and attenuates shock in endotoxemic rabbits. *Circ Shock* 1993;40:14-23.
- Harris HW, Grunfeld C, Feingold KR y cols. Chylomicrons alter the fate of endotoxin, decreasing tumor necrosis factor release and preventing death. *J Clin Invest* 1993;91:1028-34.
- Levine DM, Parker TS, Donnelly TM y cols. In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:12040-4.
- Flegel WA, Wolpl A, Mannel DN y cols. Inhibition of endotoxin-induced activation of human monocytes by human lipoproteins. *Infect Immun* 1989;57:2237-45.
- Flegel WA, Baumstark MW, Weinstock C y cols. Prevention of endotoxin-induced monokine release by human low- and high-density lipoproteins and by apolipoprotein A-I. *Infect Immun* 1993;61:5140-6.
- Munford RS, Andersen JM, Dietschy JM. Sites of tissue binding and uptake in vivo of bacterial lipopolysaccharide-high density lipoprotein complexes: studies in the rat and squirrel monkey. *J Clin Invest* 1981;68:1503-13.
- Read TE, Harris HW, Grunfeld C y cols. Chylomicrons enhance endotoxin excretion in bile. *Infect Immun* 1993;61:3496-502.
- Pajkrt D, Doran JE, Koster F y cols. Antiinflammatory effects of reconstituted high-density lipoprotein during human endotoxemia. *J Exp Med* 1996;184:1601-8.

15. Read TE, Grunfeld C, Kumwenda ZL y cols. Triglyceride-rich lipoproteins prevent septic death in rats. *J Exp Med* 1995;182:267-72.
16. Rensen PC, Oosten M, Bilt E y cols. Human recombinant apolipoprotein E redirects lipopolysaccharide from Kupffer cells to liver parenchymal cells in rats in vivo. *J Clin Invest* 1997;99:2438-45.
17. Kasravi FB, Welch WJ, Peters-Lideu CA y cols. Induction of cytokine tolerance in rodent hepatocytes by chylomicron-bound LPS is low-density lipoprotein receptor dependent. *Shock* 2003;19:157-62.
18. Sernatinger J, Hoffman A, Hardman D y cols. Neutralization of mouse xenotropic virus by lipoproteins involves binding to the virions. *J Gen Virol* 1988;69:2657-61.
19. Huemer HP, Menzel HJ, Potratz D y cols. Herpes simplex virus binds to human serum lipoprotein. *Intervirology* 1988;29:68-76.
20. Hajduk SL, Moore DR, Vasudevacharya J y cols. Lysis of *Trypanosoma brucei* by a toxic subspecies of human high density lipoprotein. *J Biol Chem* 1989;264:5210-7.
21. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:107-13.
22. Wallberg-Jonsson S, Dahlen G, Johnson O y cols. Lipoprotein lipase in relation to inflammatory activity in rheumatoid arthritis. *J Intern Med* 1996;240:373-80.
23. Mendall MA, Patel P, Asante M y cols. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997;78:273-7.
24. Bausserman LL, Bernier DN, McAdam KP y cols. Serum amyloid A and high density lipoproteins during the acute phase response. *Eur J Clin Invest* 1988;18:619-26.
25. Mizia-Stec K, Zahorska-Markiewicz B, Mandrecki T y cols. Hyperlipidaemias and serum cytokines in patients with coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2003;58:9-15.
26. Leinonen E, Hurt-Camejo E, Wiklund O y cols. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2003;166:387-94.
27. Skoog T, Dichtl W, Boquist S y cols. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur Heart J* 2002;23:376-83.
28. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ y cols. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
29. Fernández-Real JM, Gutiérrez C, Ricart W y cols. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptors 1 and 2 are independent determinants of plasma cholesterol and LDL-cholesterol concentrations in healthy subjects. *Atherosclerosis* 1999;146:321-7.
30. Van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJ y cols. Leiden 85 Plus Study. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes* 2002;51:1088-92.
31. Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkkuna-Rautiainen T y cols. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J Lipid Res* 2004;45:139-47.
32. Lee TM, Su SF, Hwang JJ y cols. Differential lipogenic effects of cilostazol and pentoxifylline in patients with intermittent claudication: potential role for interleukin-6. *Atherosclerosis* 2001;158:471-6.
33. Benjafeld AV, Glenn CL, Wang XL y cols. TNFRSF1B in genetic predisposition to clinical neuropathy and effect on HDL cholesterol and glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:753-7.
34. Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J y cols. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1334-9.
35. Ly H, Francone OL, Fielding CJ y cols. Endotoxin and TNF lead to reduced plasma LCAT activity and decreased hepatic LCAT mRNA levels in Syrian hamsters. *J Lipid Res* 1995;36:1254-63.
36. Memon RA, Grunfeld C, Moser AH y cols. Tumor necrosis factor mediates the effects of endotoxin on cholesterol and triglyceride metabolism in mice. *Endocrinology* 1993;132:2246-53.
37. Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:207-15.

38. Hardardottir I, Moser AH, Memon R y cols. Effects of TNF, IL-1, and the combination of both cytokines on cholesterol metabolism in Syrian hamsters. *Lymphokine Cytokine Res* 1994;13: 161-6.
39. Feingold KR, Hardardottir I, Memon R y cols. Effect of endotoxin on cholesterol biosynthesis and distribution in serum lipoproteins in Syrian hamsters. *J Lipid Res* 1993;34:2147-58.
40. Cabana VG, Siegel JN, Sabesin SM. Effects of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1989;30:39-49.
41. Méndez AJ. Cholesterol efflux mediated by apolipoproteins is an active cellular process distinct from efflux mediated by passive diffusion. *J Lipid Res* 1997;38:1807-21.
42. Higgins CF. ABC transporters: physiology, structure and mechanism-an overview. *Res Microbiol* 2001;152:205-10.
43. Oram JF. ATP-binding cassette transporter A1 and cholesterol trafficking. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13:373-81.
44. Tontonoz P, Mangelsdorf DJ. Liver X receptor signaling pathways in cardiovascular disease. *Mol Endocrinol* 2003;17:985-93.
45. Repa JJ, Mangelsdorf DJ. The liver X receptor gene team: potential new players in atherosclerosis. *Nat Med* 2002;8:1243-8.
46. Castrillo A, Joseph SB, Vaidya SA y cols. Crosstalk between LXR and toll-like receptor signaling mediates bacterial and viral antagonism of cholesterol metabolism. *Mol Cell* 2003;12:805-16.
47. Joseph SB, McKilligin E, Pei L y cols. Synthetic LXR ligand inhibits the development of atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:7604-9.
48. Ruan XZ, Moorhead JF, Fernando R y cols. Regulation of lipoprotein trafficking in the kidney: role of inflammatory mediators and transcription factors. *Biochem Soc Trans* 2004;32:88-91.
49. Baranova I, Vishnyakova T, Bocharov A y cols. Lipopolysaccharide down regulates both scavenger receptor B1 and ATP binding cassette transporter A1 in RAW cells. *Infect Immun* 2002; 70:2995-3003.
50. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A y cols. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648-58.
51. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Annu Rev Innate immune recognition. *Immunol* 2002;20: 197-216.
52. Boekholdt SM, Agema WR, Peters RJ y cols. Regression growth evaluation statin study group. Variants of toll-like receptor 4 modify the efficacy of statin therapy and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2003;107:2416-21.
53. Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK y cols. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation* 2002;105:1158-61.
54. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
55. Oram JF, Yokoyama S. Apolipoprotein-mediated removal of cellular cholesterol and phospholipids. *J Lipid Res* 1996;37:2473-91.
56. Rader DJ, Ikewaki K. Unravelling high density lipoprotein-apolipoprotein metabolism in human mutants and animal models. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:117-23.
57. Lowell CA, Stearman RS, Morrow JF. Transcriptional regulation of serum amyloid A gene expression. *J Biol Chem* 1986;261:8453-61.
58. Hardardottir I, Sipe J, Moser AH y cols. LPS and cytokines regulate extra hepatic mRNA levels of apolipoproteins during the acute phase response in Syrian hamsters. *Biochim Biophys Acta* 1997;1344:210-20.
59. Tu GF, De Jong F, Apostolopoulos J y cols. Effect of acute inflammation on rat apolipoprotein mRNA levels. *Inflammation* 1987;11:241-51.
60. Ettinger WH, Miller LA, Smith TK y cols. Effect of interleukin-1 alpha on lipoprotein lipids in cynomolgus monkeys: comparison to tumor necrosis factor. *Biochim Biophys Acta* 1992;1128: 186-92.
61. Hardardottir I, Kunitake ST, Moser AH y cols. Endotoxin and cytokines increase hepatic messenger RNA levels and serum concentrations of apolipoprotein J (clusterin) in Syrian hamsters. *J Clin Invest* 1994;94:1304-9.
62. Jenne DE, Lowin B, Peitsch MC y cols. Clusterin (complement lysis inhibitor) forms a high density lipoprotein complex with apolipoprotein A-I in human plasma. *J Biol Chem* 1991;266: 11030-6.
63. Moulson CL, Millis AJ. Clusterin(Apo J) regulates vascular smooth muscle cell differentiation in vitro. *J Cell Physiol* 1999;180:355-64.

64. Ginsberg HN. Lipoprotein metabolism and its relationship to atherosclerosis. *Med Clin North Am* 1994;78:1-20.
65. Bush J, Richardson J, Cardelli J. Molecular cloning and characterization of the full-length cDNA encoding the developmentally regulated lysosomal enzyme beta-glucosidase in *Dictyos-telium discoideum*. *J Biol Chem* 1994;269:1468-76.
66. Meraihi Z, Lutz O, Scheftel JM y cols. Decreased lipolytic activity in tissues during infectious and inflammatory stress. *Nutrition* 1991;7:93-7.
67. Kawakami M, Murase T, Itakura H y cols. Lipid metabolism in endotoxic rats: decrease in hepatic triglyceride lipase activity. *Microbiol Immunol* 1986;30:849-54.
68. Levy E, Gurbindo C, Lacaille F y cols. Circulating tumor necrosis factor-alpha levels and lipid abnormalities in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1993;34:162-6.
69. Kwong LK, Ridinger DN, Bandhauer M y cols. Acute dyslipoproteinemia induced by interleukin-2: lecithin:cholesteryl acyltransferase, lipoprotein lipase, and hepatic lipase deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1572-81.
70. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W y cols. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045-52.
71. Feingold KR, Memon RA, Moser AH y cols. Endotoxin and interleukin-1 decrease hepatic lipase mRNA levels. *Atherosclerosis* 1999;142:379-87.
72. Feingold KR, Pollock AS, Moser AH y cols. Discordant regulation of proteins of cholesterol metabolism during the acute phase response. *J Lipid Res* 1995;36:1474-82.
73. Ettinger WH, Miller LD, Albers JJ y cols. Lipopolysaccharide and tumor necrosis factor cause a fall in plasma concentration of lecithin: cholesterol acyltransferase in cynomolgus monkeys. *J Lipid Res* 1990;31:1099-107.
74. Kitagawa S, Yamaguchi Y, Imaizumi N y cols. A uniform alteration in serum lipid metabolism occurring during inflammation in mice. *Japan J Pharmacol* 1992;58:37-46.
75. Auerbach BJ, Parks JS. Lipoprotein abnormalities associated with lipopolysaccharide-induced lecithin: cholesterol acyltransferase and lipase deficiency. *J Biol Chem* 1989;264:10264-70.
76. Majucci-Magoulas L, Moulin P, Jiang XC y cols. Decreased cholesterol ester transfer protein (CETP) mRNA and protein and increased high density lipoprotein after lipopolysaccharide administration in human CETP transgenic mice. *J Clin Invest* 1995;95:1587-94.
77. Hardardottir I, Moser AH, Fuller J y cols. Endotoxin and cytokines decrease serum levels and extra hepatic protein and mRNA levels of cholesteryl ester transfer protein in syrian hamsters. *J Clin Invest* 1996;97:2585-92.
78. Jiang XC, Bruce C. Regulation of murine plasma phospholipid transfer protein activity and mRNA levels by lipopolysaccharide and high cholesterol diet. *J Biol Chem* 1995;270:17133-8.
79. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR y cols. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000;181(Supl 3):S462-72.
80. Jiang XC, Bruce C, Mar J y cols. Targeted mutation of plasma phospholipid transfer protein gene markedly reduces high-density lipoprotein levels. *Clin Invest* 1999;03:07-14.
81. Memon RA, Holleran WM, Moser AH y cols. Endotoxin and cytokines increase hepatic sphingolipid biosynthesis and produce lipoproteins enriched in ceramides and sphingomyelin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1257-65.
82. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. Human HDL cholesterol levels are determined by apoA-I fractional catabolic rate, which correlates inversely with estimates of HDL particle size. Effects of gender, hepatic and lipoprotein lipases, triglyceride and insulin levels, and body fat distribution. *Arterioscler Thromb* 1994;14:707-20.
83. Feingold KR, Memon RA, Moser AH y cols. Paraonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis* 1998;139:307-15.
84. Shih DM, Gu L, Xia YR y cols. Mice lacking serum paraonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature* 1998;394:284-7.
85. Castellani LW, Navab M, Van Lenten BJ y cols. Overexpression of apolipoprotein AII in transgenic mice converts high density lipoproteins

- to proinflammatory particles. *J Clin Invest* 1997; 100:464-74.
86. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL y cols. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998;101:1581-90.
87. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell co-cultures. *J Clin Invest* 1995;96: 2758-67.
88. Rye KA, Duong MN. Influence of phospholipid depletion on the size, structure, and remodelling of reconstituted high density lipoproteins. *J Lipid Res* 2000;41:1640-50.
89. Crowl RM, Stoller TJ, Conroy RR y cols. Induction of phospholipase A2 gene expression in human hepatoma cells by mediators of the acute phase response. *J Biol Chem* 1991;266:2647-51.
90. Nevalainen TJ. Serum phospholipases A2 in inflammatory diseases. *Clin Chem* 1993;39: 2453-9.
91. Tietge UJ, Maugeais C, Lund-Katz S y cols. Human secretory phospholipase A2 mediates decreased plasma levels of HDL cholesterol and apoA-I in response to inflammation in human apoA-I transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1213-8.
92. Tietge UJ, Maugeais C, Cain W y cols. Overexpression of secretory phospholipase A(2) causes rapid catabolism and altered tissue uptake of high density lipoprotein cholesteryl ester and apolipoprotein A-I. *J Biol Chem* 2000;275: 10077-84.
93. Kugiyama K, Ota Y, Takazoe K y cols. Circulating levels of secretory type II phospholipase A(2) predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999;100: 1280-4.
94. Ivandic B, Castellani LW, Wang XP y cols. Role of group II secretory phospholipase A2 in atherosclerosis: 1. Increased atherogenesis and altered lipoproteins in transgenic mice expressing group IIa phospholipase A2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1284-90.
95. Kunitake ST, Jarvis MR, Hamilton RL y cols. Binding of transition metals by apolipoprotein A-I-containing plasma lipoproteins: inhibition of oxidation of low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:6993-7.
96. Samokyszyn VM, Miller DM, Reif DW y cols. Inhibition of superoxide and ferritin-dependent lipid peroxidation by ceruloplasmin. *J Biol Chem* 1989;264:21-6.
97. Ehrenwald E, Chisolm GM, Fox PL. Intact human ceruloplasmin oxidatively modifies low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1994;93:1493-501.
98. Lamb DJ, Leake DS. Acidic pH enables ceruloplasmin to catalyse the modification of low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1994;338:122-6.
99. Hoffman JS, Benditt EP. Plasma clearance kinetics of the amyloid-related high density lipoprotein apoprotein, serum amyloid protein (apoSAA), in the mouse. Evidence for rapid apoSAA clearance. *J Clin Invest* 1983;71:926-34.
100. Malle E, Steinmetz A, Raynes JG. Serum amyloid A (SAA): an acute phase protein and apolipoprotein. *Atherosclerosis* 1993;102:131-46.
101. Kisilevsky R, Subrahmanyam L. Serum amyloid A changes high density lipoprotein's cellular affinity. A clue to serum amyloid A's principal function. *Lab Invest* 1992;66:778-85.
102. Hosoi H, Webb NR, Glick JM y cols. Expression of serum amyloid A protein in the absence of the acute phase response does not reduce HDL cholesterol or apoA-I levels in human apoA-I transgenic mice. *Lipid Res* 1999;40:648-53.
103. Pruzanski W, de Beer FC, de Beer MC y cols. Serum amyloid A protein enhances the activity of secretory non-pancreatic phospholipase A2. *Biochem J* 1995;309:461-4.
104. Parker TS, Levine DM, Chang JC y cols. Reconstituted high-density lipoprotein neutralizes gram-negative bacterial lipopolysaccharides in human whole blood. *Infect Immun* 1995;63:253-8.
105. Kitchens RL, Thompson PA, Munford RS y cols. Acute inflammation and infection maintain circulating phospholipid levels and enhance lipopolysaccharide binding to plasma lipoproteins. *J Lipid Res* 2003;44:2339-48.
106. Cue JI, DiPiro JT, Brunner LJ y cols. Reconstituted high density lipoprotein inhibits physiologic and tumor necrosis factor alpha responses to lipopolysaccharide in rabbits. *Arch Surg* 1994;129:193-7.
107. Wurfel MM, Wright SDJ. Lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 transfer lipo-

- polysaccharide to phospholipid bilayers: preferential interaction with particular classes of lipid. *J Immunol* 1997;158:3925-34.
108. Lerch PG, Fortsch V, Hodler G y cols. Production and characterization of a reconstituted high density lipoprotein for therapeutic applications. *Vox Sang* 1996;71:155-64.
  109. Goldfarb RD, Parker TS, Levine DM y cols. Protein-free phospholipid emulsion treatment improved cardiopulmonary function and survival in porcine sepsis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R550-7.
  110. Van Leeuwen HJ, van Beek AP, Dallinga-Thie GM y cols. The role of high density lipoprotein in sepsis. *Neth J Med* 2001;59:102-10.
  111. Levels JH, Abraham PR, van den Ende A y cols. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound endotoxin. *Infect Immun* 2001;69:2821-8.
  112. Durrington PN. Triglycerides are more important in atherosclerosis than epidemiology has suggested. *Atherosclerosis* 1998;141(Supl 1):S57-62.
  113. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F y cols. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989;32:300-4.
  114. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P y cols. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998;97:1029-36.
  115. Gotto AM Jr. Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82(9A):22Q-25Q.
  116. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:278-301.
  117. Svenungsson E, Fei GZ, Jensen-Urstad K y cols. TNF-alpha: a link between hypertriglyceridaemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. *Lupus* 2003;12:454-61.
  118. Fernández-Miranda C, Pulido F, Carrillo JL y cols. Lipoprotein alterations in patients with HIV infection: relation with cellular and humoral immune markers. *Clin Chim Acta* 1998;274:63-70.
  119. Christeff N, Melchior JC, de Truchis P y cols. Increased serum interferon alpha in HIV-1 associated lipodystrophy syndrome. *Eur J Clin Invest* 2002;32:43-50.
  120. Demirbas B, Guler S, Cakir B y cols. Plasma tumor necrosis factor-alpha levels and insulin resistance in nondiabetic hypertensive subjects. *Horm Res* 2002;58:283-6.
  121. Jovinge S, Hamsten A, Tornvall P y cols. Evidence for a role of tumor necrosis factor alpha in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. *Metabolism* 1998;47:113-8.
  122. Conraads VM, Bosmans JM, Schuerwegh AJ y cols. Association of lipoproteins with cytokines and cytokine receptors in heart failure patients. Differences between ischaemic versus idiopathic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2003;24:2221-6.
  123. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE y cols. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209-14.
  124. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD y cols. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40:1286-92.
  125. Jonkers IJ, Mohrschlatt MF, Westendorp RG y cols. Severe hypertriglyceridemia with insulin resistance is associated with systemic inflammation: reversal with bezafibrate therapy in a randomized controlled trial. *Am J Med* 2002;112:275-80.
  126. Mohrschlatt MF, Weverling-Rijnsburger AW, de Man FH y cols. Hyperlipoproteinemia affects cytokine production in whole blood samples ex vivo. The influence of lipid-lowering therapy. *Atherosclerosis* 2000;148:413-9.
  127. Ebenbichler CE, Kirchmair R, Egger C y cols. Postprandial state and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1995;6:286-90.
  128. McNamara JR, Shah PK, Nakajima K y cols. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001;154:229-36.
  129. Nappo F, Esposito K, Cioffi M y cols. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1145-50.
  130. Twickler TB, Cramer MJ, Dallinga-Thie GM y cols. Adult-onset growth hormone deficiency:

- Relation of postprandial dyslipidemia to premature atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 2479-88.
131. Van de Ree MA, Huisman MV, Princen HM y cols. DALI-Study Group. Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high-dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2003;166:129-35.
132. Geurts JM, Janssen RG, van Greevenbroek MM y cols. Identification of TNFRSF1B as a novel modifier gene in familial combined hyperlipidemia. *Hum Mol Genet* 2000;9:2067-74.
133. Glenn CL, Wang WY, Benjafield AV y cols. Linkage and association of tumor necrosis factor receptor 2 locus with hypertension, hypercholesterolemia and plasma shed receptor. *Hum Mol Genet* 2000;9:1943-9.
134. Benjafield AV, Wang XL, Morris BJ. Tumor necrosis factor receptor 2 gene (TNFRSF1B) in genetic basis of coronary artery disease. *J Mol Med* 2001;79:109-15.
135. Vendrell J, Gutiérrez C, Pastor R y cols. A tumor necrosis factor-beta polymorphism associated with hypertriglyceridemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1995;44: 691-4.
136. Wybranska I, Malczewska-Malec M, Niedbal S y cols. The TNF-alpha gene NcoI polymorphism at position -308 of the promoter influences insulin resistance, and increases serum triglycerides after postprandial lipaemia in familiar obesity. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:501-10.
137. Fernández-Real JM, Gutiérrez C, Ricart W y cols. The TNF-beta gene Nco I polymorphism is not associated with hypertriglyceridemia or insulin resistance in lean and obese subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;236: 829-32.
138. Feingold KR, Soued M, Serio MK y cols. Multiple cytokines stimulate hepatic lipid synthesis in vivo. *Endocrinology* 1989;125:267-74.
139. Grunfeld C, Soued M, Adi S y cols. Evidence for two classes of cytokines that stimulate hepatic lipogenesis: relationships among tumor necrosis factor, interleukin-1 and interferon-alpha. *Endocrinology* 1990;127:46-54.
140. Hellerstein MK, Grunfeld C, Wu K y cols. Increased *de novo* hepatic lipogenesis in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:559-65.
141. Patton JS, Shepard HM, Wilking H y cols. Interferons and tumor necrosis factors have similar catabolic effects on 3T3 L1 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:8313-7.
142. Liu LS, Spelleken M, Rohrig K y cols. Tumor necrosis factor-alpha acutely inhibits insulin signaling in human adipocytes: implication of the p80 tumor necrosis factor receptor. *Diabetes* 1998;47:515-22.
143. Okazaki H, Osuga J, Tamura Y y cols. Lipolysis in the absence of hormone-sensitive lipase: evidence for a common mechanism regulating distinct lipases. *Diabetes* 2002;51:3368-75.
144. Corssmit EP, Heijligenberg R, Endert E y cols. Endocrine and metabolic effects of interferon-alpha in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3265-9.
145. Uchiumi D, Kobayashi M, Tachikawa T y cols. Subcutaneous and continuous administration of lipopolysaccharide increases serum levels of triglyceride and monocyte chemoattractant protein-1 in rats. *J Periodontol Res* 2004;39: 120-8.
146. Rosenzweig IB, Wiebe DA, Hank JA y cols. Effects of interleukin-2 (IL-2) on human plasma lipid, lipoprotein, and C-reactive protein. *Biotherapy* 1990;2:193-8.
147. Argiles JM, López-Soriano FJ, Evans RD y cols. Interleukin-1 and lipid metabolism in the rat. *Biochem J* 1989;259:673-8.
148. Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL y cols. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 1995;136:2143-9.
149. Sweep CG, Hermus RM, van der Meer MJ y cols. Chronic intraperitoneal infusion of low doses of tumor necrosis factor alpha in rats induces a reduction in plasma triglyceride levels. *Cytokine* 1992;4:561-7.
150. Hermus AR, Sweep CG, Demacker PN y cols. Continuous infusion of interleukin-1 beta in rats induces a profound fall in plasma levels of cholesterol and triglycerides. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1036-43.
151. Grunfeld C, Dinarello CA, Feingold KR. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1, and interferon alpha stimulate triglyceride synthesis in HepG2 cells. *Metabolism* 1991;40:894-8.
152. Feingold KR, Staprans I, Memon RA y cols. Endotoxin rapidly induces changes in lipid metabolism that produce hypertriglyceridemia: low doses stimulate hepatic triglyceride production while high doses inhibit clearance. *J Lipid Res* 1992;33:1765-76.

153. Feingold KR, Adi S, Staprans I y cols. Diet affects the mechanisms by which TNF stimulates hepatic triglyceride production. *Am J Physiol* 1990;259 (2 Pt 1):E177-84.
154. Kawakami M, Murase T, Ogawa H y cols. Human recombinant TNF suppresses lipoprotein lipase activity and stimulates lipolysis in 3T3-L1 cells. *J Biochem* 1987;10:331-8.
155. Feingold KR, Doerrler W, Dinarello CA y cols. Stimulation of lipolysis in cultured fat cells by tumor necrosis factor, interleukin-1, and the interferons is blocked by inhibition of prostaglandin synthesis. *Endocrinology* 1992;130:10-6.
156. Doerrler W, Feingold KR, Grunfeld C. Cytokines induce catabolic effects in cultured adipocytes by multiple mechanisms. *Cytokine* 1994;6:478-84.
157. Ruan H, Miles PD, Ladd CM y cols. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: implications for insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:3176-88.
158. Memon RA, Feingold KR, Moser AH y cols. In vivo effects of interferon-alpha and interferon-gamma on lipolysis and ketogenesis. *Endocrinology* 1992;131:1695-702.
159. Grunfeld C, Verdier JA, Neese R y cols. Mechanisms by which tumor necrosis factor stimulates hepatic fatty acid synthesis in vivo. *J Lipid Res* 1988;29:1327-35.
160. Feingold KR, Soued M, Adi S y cols. Effect of interleukin-1 on lipid metabolism in the rat. Similarities to and differences from tumor necrosis factor. *Arterioscler Thromb* 1991;11:495-500.
161. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14:447-55.
162. Gouni I, Oka K, Etienne J y cols. Endotoxin-induced hypertriglyceridemia is mediated by suppression of lipoprotein lipase at a post-transcriptional level. *J Lipid Res* 1993;34:139-46.
163. Bagby GJ, Corll CB, Martinez RR. Triacylglycerol kinetics in endotoxic rats with suppressed lipoprotein lipase activity. *Am J Physiol* 1987;253:59-64.
164. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J y cols. Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia. *Cancer Res* 1992;52:4113-6.
165. Yin T, Miyazawa K, Yang YC. Characterization of interleukin-11 receptor and protein tyrosine phosphorylation induced by interleukin-11 in mouse 3T3-L1 cells. *J Biol Chem* 1992;267:8347-51.
166. Hardardottir I, Doerrler W, Feingold KR y cols. Cytokines stimulate lipolysis and decrease lipoprotein lipase activity in cultured fat cells by a prostaglandin independent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;186:237-43.
167. Grunfeld C, Feingold KR. Regulation of lipid metabolism by cytokines during host defense. *Nutrition* 1996;12(Supl 1):S24-6.
168. Semb H, Peterson J, Tavernier J y cols. Multiple effects of tumor necrosis factor on lipoprotein lipase in vivo. *J Biol Chem* 1987;262:8390-4.
169. Saxena U, Witte LD, Goldberg IJ. Tumor necrosis factor induced release of endothelial cell lipoprotein lipase. *Arteriosclerosis* 1990;10:470-6.
170. Hauner H, Petruschke T, Russ M y cols. Effects of tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) on glucose transport and lipid metabolism of newly-differentiated human fat cells in cell culture. *Diabetologia* 1995;38:764-71.
171. Tengku-Muhammad TS, Hughes TR, Cryer A y cols. Differential regulation of lipoprotein lipase in the macrophage J774.2 cell line by cytokines. *Cytokine* 1996;8:525-33.
172. Olsen EA, Lichtenstein GR, Wilkinson WE. Changes in serum lipids in patients with condylomata acuminata treated with interferon alfa-n1 (Wellferon). *J Am Acad Dermatol* 1988;19:286-9.
173. Stouthard JM, Romijn JA, Van der Poll T y cols. Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans. *Am J Physiol* 1995;268:813-9.
174. Krauss RM, Grunfeld C, Doerrler WT y cols. Tumor necrosis factor acutely increases plasma levels of very low density lipoproteins of normal size and composition. *Endocrinology* 1990;127:1016-21.
175. Grunfeld C, Gulli R, Moser AH y cols. Effect of tumor necrosis factor administration in vivo on lipoprotein lipase activity in various tissues of the rat. *J Lipid Res* 1989;30:579-85.

176. Lanza-Jacoby S, Phetteplace H, Sedkova N y cols. Sequential alterations in tissue lipoprotein lipase, triglyceride secretion rates, and serum tumor necrosis factor alpha during *Escherichia coli* bacteremic sepsis in relation to the development of hypertriglyceridemia. *Shock* 1998;9:46-51.
177. Lanza-Jacoby S, Wong SH, Tabares A y cols. Disturbances in the composition of plasma lipoproteins during gram-negative sepsis in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1992;1124:233-40.
178. Tu GF, De Jong F, Apostolopoulos J y cols. Effect of acute inflammation on rat apolipoprotein mRNA levels. *Inflammation* 1987;11:241-51.
179. Zuckerman SH, Evans GF, O'Neal L. Cytokine regulation of macrophage apo E secretion: opposing effects of GM-CSF and TGF-beta. *Atherosclerosis* 1992;96:203-14.
180. Harris HW, Johnson JA, Wigmore SJ. Endogenous lipoproteins impact the response to endotoxin in humans. *Crit Care Med* 2002;30:23-31.
181. De Vasconcelos PR, Kettlewell MG, Gibbons GF y cols. Increased rates of hepatic cholesterogenesis and fatty acid synthesis in septic rats in vivo: evidence for the possible involvement of insulin. *Clin Sci* 1989;76:205-11.
182. Liu Y, Coresh J, Eustace JA y cols. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004;291:451-9.
183. Fraunberger P, Schaefer S, Werdan K y cols. Reduction of circulating cholesterol and apolipoprotein levels during sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:357-62.
184. Gordon BR, Parker TS, Levine DM y cols. Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2001;29:1563-8.
185. Kankova K, Marova I, Jansen EH y cols. Polymorphism Ncol in tumor necrosis factor B is associated with fasting glycemia and lipid parameters in healthy non-obese caucasian subjects. *Diabetes Metab* 2002;28:231-7.
186. Erlinger TP, Miller ER 3rd, Charleston J y cols. Inflammation modifies the effects of a reduced-fat low-cholesterol diet on lipids: results from the DASH-sodium trial. *Circulation* 2003;108:150-4.
187. Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M y cols. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. *Arterioscler Thromb* 1994;14:8-13.
188. Moorby CD, Gherardi E, Dovey L y cols. Transforming growth factor-beta 1 and interleukin-1 beta stimulate LDL receptor activity in Hep G2 cells. *Atherosclerosis* 1992;97:21-8.
189. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47.
190. Ruan XZ, Varghese Z, Fernando R y cols. Cytokine regulation of low-density lipoprotein receptor gene transcription in human mesangial cells. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1391-7.
191. Ruan XZ, Varghese Z, Powis SH y cols. Dysregulation of LDL receptor under the influence of inflammatory cytokines: a new pathway for foam cell formation. *Kidney Int* 2001;60:1716-25.
192. Lopes-Virella MF, Virella G. Cytokines, modified lipoproteins, and arteriosclerosis in diabetes. *Diabetes* 1996;45 Suppl 3:S40-4.
193. Feingold KR, Krauss RM, Pang M y cols. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1423-7.
194. Skoglund-Andersson C, Tang R, Bond MG y cols. LDL particle size distribution is associated with carotid intima-media thickness in healthy 50-year-old men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2422-30.
195. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996;276:875-81.
196. Memon RA, Staprans I, Noor M y cols. Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1536-42.
197. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963-6.
198. Chisolm GM 3rd, Hazen SL, Fox PL y cols. The oxidation of lipoproteins by monocytes-macrophages. Biochemical and biological mechanisms. *J Biol Chem* 1999;274:25959-62.



# INFLUENCIA DE LA NUTRICIÓN EN EL DESENLACE DEL PACIENTE CRÍTICO. ¿CÚAL ES LA EVIDENCIA?

**Mercè Planas**

Unidad de Soporte Nutricional  
Hospital Universitario Vall d'Hebron  
Barcelona, España

---

## INTRODUCCIÓN

La respuesta fisiológica del organismo a la agresión pretende limitar el proceso patológico. Es una respuesta no específica, en el lugar de la lesión, desencadenada por la activación de fagocitos y células endoteliales, y controlada humoral y celularmente (complemento, citocinas, coagulación y cascada fibrinolítica). Se caracteriza por la presencia de vasodilatación, aumento de la permeabilidad microvascular, activación/adhesión celular y coagulación, procesos encaminados a una mayor disponibilidad local de sustancias nutritivas y de oxígeno. Esta situación se mantiene hasta que se recupera la homeostasis. La pérdida del control local o la presencia de nuevos o persistentes estímulos comportan una respuesta generalizada (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [SIRS]), cuya evolución a resolución, síndrome de disfunción multiorgánica o muerte del individuo dependerá del equilibrio entre el SIRS y los mecanismos compensadores. La respuesta final de los tejidos a la

agresión depende de la modulación endocrina, paracrina, autocrina y oxidativa, existiendo una estrecha relación entre el sistema hormonal y los mediadores inflamatorios.

Los cambios metabólicos observados en la agresión son parte del proceso devastador y, en un principio, facilitan la liberación de nutrientes al sistema inmunitario, participan en la reparación de los tejidos, controlan la producción de citocinas, protegen a los tejidos sanos de la acción de los radicales libres y otras moléculas oxidantes, y retiran de la sangre nutrientes que podrían ayudar a la multiplicación de los agentes patógenos. Engloban interacciones entre las citocinas y el hipotálamo, y efectos directos de la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) en los tejidos periféricos y el hígado.<sup>1-4</sup>

## DIETAS TERAPÉUTICAS

Entendemos por dietas terapéuticas las diseñadas para nutrir y aprovechar las propiedades tera-

péuticas de algunos sustratos (glutamina, arginina, nucleótidos, ácidos grasos n-3, ácido eicosapentanoico [EPA], GLA, antioxidantes, etc.). Desde el punto de vista clásico, la nutrición del paciente con riesgo iba encaminada a suministrar la energía necesaria y mantener el balance nitrogenado. En la actualidad, parece que deberíamos prestar más atención a la inmunidad, al control de la respuesta a la fase aguda y administrar sustancias nutritivas que cubran esta faceta.

Este concepto engloba distintos sustratos. Entre ellos citaremos desde los PUFA de la serie omega-3, a la arginina y su metabolito el óxido nítrico, la glutamina, los nucleótidos y determinados micronutrientes con actividad antioxidante. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, EPA y docosahexaenoico (DHA), mejoran la respuesta inflamatoria y la respuesta inmunitaria, aumentando la capacidad de resistencia a las infecciones, ya que al competir con el ácido araquidónico por los sistemas enzimáticos que comportan la génesis de prostanoïdes, reducen la concentración plasmática y tisular de los prostanoïdes con efectos proinflamatorios, inmunosupresores y vasoconstrictores. Además, sin que se conozca por completo el mecanismo, modifican la producción de citocinas que participan en la inflamación, alterando la fluidez de las membranas celulares y, consecuentemente, la avidez con que aquéllas se unen a sus receptores.<sup>5,6</sup>

En cuanto a los aminoácidos, la arginina (aminoácido semiesencial) desempeña un papel muy importante en situaciones de hipermetabolismo. Es precursor de su metabolito, el óxido nítrico; puede producir ornitina, cuyo producto final participa en la síntesis del colágeno básico para la cicatrización de las heridas; reduce las pérdidas de nitrógeno; estimula la síntesis de poliaminas, y es un potente secretagogo hormonal.<sup>7,8</sup> La glutamina es un aminoácido que se considera esencial en la agresión, situación que cursa

con concentraciones de glutamina disminuidas, tanto en plasma como en músculo, a causa del elevado consumo de este aminoácido. Estimula la síntesis proteica de nucleótidos y de glutatión; potencia la formación del glucógeno y la gluconeogénesis, y regula la síntesis de amonio y urea. Es el sustrato preferente para el sistema inmunitario y el enterocito, donde además ejerce un efecto trófico. Desde el punto de vista renal, es precursor de la arginina, lo que podría explicar sus efectos en la respuesta inmunitaria.<sup>9</sup> Los nucleótidos son imprescindibles para la síntesis de ácidos nucleicos y diversos cofactores metabólicos. La mayoría son sintetizados *de novo* en el hígado a partir de la reutilización de sus componentes a un elevado coste energético. Sus concentraciones mantienen el trofismo intestinal y favorecen tanto la regeneración hepática como la respuesta inmunitaria.<sup>10</sup>

Por todas las funciones señaladas, éstos y otros sustratos (antioxidantes) podrían no sólo contribuir al proceso de nutrición, sino que además serían capaces de modificar el curso de la enfermedad al alterar la producción de citocinas o la respuesta de los tejidos a las citocinas producidas. No obstante, la decisión de emplear dietas enriquecidas con estos sustratos debe basarse en resultados clínicos que reporten claros beneficios a estos pacientes.

## **EVIDENCIA CLÍNICA SOBRE EL USO DE LAS DIETAS TERAPÉUTICAS: METAANÁLISIS EXISTENTES SOBRE NUTRICIÓN ENTERAL CON DIETAS TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CRÍTICOS**

A pesar de que, en los últimos años, los estudios que emplean las llamadas dietas inmunomoduladoras o terapéuticas han proliferado de forma notable, en un momento en que seguridad, eficacia y coste-efectividad están a la orden

del día, la evidencia científica debería fundamentar las decisiones terapéuticas. Estamos obligados a analizar con el máximo rigor las publicaciones disponibles para obtener conclusiones lo más rigurosas posible. En este sentido, tienen interés los metaanálisis publicados, ya que pretenden analizar el máximo número de pacientes dada la dificultad existente en conseguir estudios con un número suficiente de pacientes que permita su validación.

En 1999 se publicaron dos metaanálisis. Uno de ellos, el de Heys y cols.<sup>11</sup> incluía 11 trabajos publicados entre 1990 y 1998, con un total de 1.009 pacientes críticos y pacientes con neoplasias gastrointestinales. Estos autores concluyeron que estas dietas contribuyen a disminuir, significativamente, tanto la tasa de infecciones como los días de estancia hospitalaria, observándose una tendencia a incrementar la mortalidad. Si analizamos detalladamente los estudios, observamos que esta tendencia hacia una mayor mortalidad se debe al trabajo de Bower y cols.<sup>12</sup> en el cual se observa una mortalidad del 15 % en el grupo de estudio frente al 7 % en el grupo control. No obstante, el del grupo de estudio presentaba, desde el punto de vista basal, un APACHE II significativamente mayor que el del grupo control, y si se analizan sólo los pacientes que reciben suficiente nutrición (> 5,75 l durante los primeros 7 días) desaparece la tendencia a una mayor mortalidad (10 % frente a 7 %). Otro metaanálisis, el de Beale y cols.<sup>13</sup> engloba 12 estudios publicados entre 1967 y 1998 con 1.482 pacientes. El resultado de este metaanálisis muestra una reducción significativa de las infecciones presentadas, de los días que los pacientes permanecieron conectados a un respirador y de las estancias hospitalarias. En este metaanálisis, el grupo de estudio recibía, globalmente, más nitrógeno que el grupo control. No obstante, el análisis realizado excluyendo los dos estudios que aportaban más nitró-

geno en el grupo de estudio<sup>14,15</sup> sigue demostrando un menor número de infecciones y de estancias hospitalarias, desapareciendo la significación para los días de ventilación asistida.

Los otros dos metaanálisis son posteriores. El de Heyland y cols.<sup>16</sup> publicado en 2001 y el de Montejo y cols.<sup>17</sup> en 2003. El metaanálisis de Heyland analiza desde 1990 a 2000; incluye 22 trabajos, de los cuales no todos están publicados, con un total de 2.419 pacientes. Globalmente, el metaanálisis concluye que estas dietas comportan una disminución de las infecciones y de las estancias hospitalarias. Cuando analiza el grupo que recibe bajos aportes de arginina o en función de la puntuación de los trabajos, encuentra que existe tendencia a una mayor mortalidad en el grupo de estudio. Sin embargo, si analizamos detalladamente los estudios, la mayor mortalidad se debe al trabajo ya comentado de Bower<sup>12</sup> y al trabajo de Ross y cols.<sup>18</sup> no publicado, en el que el grupo de estudio (con mayor número de neumonías básicamente) presenta una mortalidad de 20 sobre 87, frente a 8 sobre 83 en el grupo control. En cuanto a la puntuación, es interesante recordar que es personal, y así vemos que el trabajo de Ross (no publicado y no comparable básicamente en cuanto al número de neumonías presentes) recibe una puntuación de 11 y el de Galbán y cols.<sup>19</sup> una de 6 por ser un trabajo no ciego, o el de Daly que tampoco es ciego, pero en el que además las dietas no son isonitrogenadas, y recibe una puntuación de 10.

Por su parte, el metaanálisis de Montejo analiza los 26 trabajos publicados desde 1966 a 2000, que cumplen los criterios seleccionados, englobando 2.266 pacientes. La diferencia importante de este metaanálisis es que una vez técnicamente realizado se llegó a los resultados expuestos después de un consenso entre expertos en el tema. El metaanálisis demuestra una disminución significativa en la incidencia de

abscesos intraabdominales, en las bacteriemias, en la sepsis y en la infección urinaria; menos días de ventilación asistida, menor estancia en las Unidades de cuidados intensivos y en el hospital, y menor incidencia de desarrollo de fracaso multiorgánico. Se concluye que, de acuerdo con los efectos favorables apreciados y con la ausencia de efectos adversos, puede recomendarse el uso de dietas modificadas con farmaconutrientes en pacientes críticos valorando individualmente la situación clínica.

Posteriormente a estos metaanálisis, se ha publicado otro trabajo<sup>20</sup> realizado en pacientes con sepsis grave, en el que se compara nutrición parenteral frente a nutrición enteral con fórmula terapéutica (6,8 g/l de arginina). Los autores concluyen que el grupo con nutrición enteral presenta mayor mortalidad; no obstante, la mortalidad se correlaciona con el aporte de kcal/kg los primeros 3 días, y observamos que el grupo tratado con nutrición enteral recibe 43 kcal/kg frente a 72,7 kcal/kg del grupo tratado con nutrición parenteral.

El análisis de los resultados de estos metaanálisis no resulta tarea fácil. Existen problemas metodológicos, como la heterogeneidad de las muestras, el factor subjetivo de las variables evolutivas, datos insuficientes que valoren la relación coste/eficacia, el difícil análisis por intención de tratar, o la imposibilidad de conocer cuál o qué combinación de nutrientes es mejor. Estos problemas de método deben tenerse en consideración al plantear futuras investigaciones sobre el tema. No obstante, parece que estas dietas pueden recomendarse en aquellos pacientes críticos que requieran nutrición enteral, siempre que se valoren individualmente y en función de la situación clínica y fisiopatológica de cada enfermo.

## Bibliografía

1. Cerra F. Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support. *Surgery* 1987;101:1-14.
2. Cipolle M, Pasquale D, Cerra F. Secondary organ dysfunction. *Crit Care Med* 1993;9:261-98.
3. Grimble RF. Interaction between nutrients, pro-inflammatory cytokines and inflammation. *Clinical Science* 1996;91:121-30.
4. Chang HR, Bistrian B. The role of cytokines in the catabolic consequences of infection and injury. *JPEN* 1998;22:156-66.
5. Peck MD. Omega-3 Polyunsaturated fatty acids: Benefit or harm during sepsis? *New Horizons* 1994;2:230-6.
6. Clamp AG, Ladha S, Clark DC, Grimble RF. Determination of membrane fluidity: a comparison of biophysical methods. *Biochem Soc Trans* 1994;22:3695.
7. Lieberman ED, Fahey TJ, Daly JM. Immunonutrition: the role of arginine. *Nutrition* 1998;14:611-7.
8. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol* 1989;38:1709-15.
9. Ziegler TR, Szeszycki EE, Estivariz CF y cols. Glutamine from basic science to clinical application. *Nutrition* 1996;12:S68-S70.
10. Kulkarni AD, Rudolph FB, Van Buren CT. The role of dietary sources of nucleotides in immune function: A review. *J Nutr* 1994;24:1442S-6S.
11. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer. *Ann Surg* 1999;229:467-77.
12. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B y cols. Early enteral administration of a formula (IMPACT<sup>®</sup>) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: Results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:436-49.
13. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a Systematic review on clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:2799-805.
14. Moore FA, Moore EE, Kudsk KA y cols. Clinical benefits of an immune-enhancing diet for early postinjury enteral feeding. *J Trauma* 1994;37:07-15.

15. Kudsk KA, Minard G, Croce MA y cols. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma: an immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 1996;224: 531-40.
16. Heyland DK, Novak F, Drover JW y cols. Should immunonutrition become routine in critically ill patients: A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001;286:944-53.
17. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J y cols. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003;22:221-33.
18. Ross Products Division of Abbott Laboratories. Comparison of option one and a polymeric enteral feeding: Effect on length of stay and clinical and immune parameters, Study Protocol, 1996.
19. Galbán C, Celaya S, Marco P y cols. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28:643-8.
20. Bertolini G, Bertoli G, Iapichino G y cols. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis. Results of an interim analysis of a randomised multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003;29:834-40.



## RESPUESTA INMUNITARIA INTESTINAL A ANTÍGENOS ALIMENTARIOS

**Per Brandtzaeg, Malin R. Karlsson y Jarle Rugtveit**

Laboratory for Immunohistochemistry and  
Immunopathology (LIIPAT), Institute of Pathology,  
University of Oslo, Rikshospitalet University Hospital  
Oslo, Noruega

---

Las reacciones adversas a los alimentos son relativamente frecuentes y pueden afectar a bastantes órganos provocando, de este modo, una compleja variedad de síntomas. Se trata de un fenómeno claramente heterogéneo que puede dividirse etiológicamente en diferentes entidades. Según un informe de 1995 de la Asociación Europea de Alergología e Inmunología Clínica, revisado en 2001, las reacciones adversas a los alimentos incluyen dos grupos principales: las reacciones tóxicas y las no tóxicas, pudiendo haber en estas últimas una intervención inmune (alergia alimentaria) o no, según sean los mecanismos patógenos implicados.<sup>1,2</sup> Las reacciones no inmunológicas pueden deberse a causas enzimáticas, farmacológicas y también a otras menos claras, como ciertos irritantes y respuestas psicósomáticas.

Las reacciones inmunológicas o verdaderamente alérgicas pueden dividirse en procesos donde interviene la IgE (hipersensibilidad tipo I) o donde no interviene, y por su tipo de acción

pueden dividirse además en hipersensibilidad tipo III (complejos inmunitarios IgG o IgM) o tipo IV (retardada).<sup>3</sup>

Según esta clasificación, la enfermedad celíaca (enteropatía sensible al gluten) debe también considerarse como un trastorno «alérgico», debido a que la inmunopatología de la lesión duodenoyeyunal está provocada por reacciones de hipersensibilidad tipo IV y tal vez también tipo III. Además, aproximadamente el 50 % de los pacientes con alergia alimentaria no relacionada con la enfermedad celíaca parecen tener, en las pruebas diagnósticas complejas, una reacción no mediada por IgE.<sup>4,5</sup> Es importante tener en cuenta el hecho de que puede ser difícil identificar mediante las pruebas clínicas disponibles los mecanismos últimos que operan en estos casos en la mucosa.<sup>6-9</sup>

Normalmente, los antígenos alimentarios provocan diversos mecanismos inmunosupresores referidos en su conjunto como «tolerancia oral».<sup>10</sup> Se cree que este fenómeno puede expli-

carse por acciones de las células T, como la anergia, delección clonal e inducción de células T reguladoras ( $T_{reg}$ ), aunque también pueden intervenir otros principios que disminuyen la regulación.<sup>11,12</sup> Por motivos éticos, la tolerancia oral en los seres humanos se basa sobre todo en pruebas de indicios. De este modo, en personas sanas rara vez se ven células T hiperactivadas en la mucosa intestinal ni producción importante de IgG de la mucosa, sino únicamente bajos niveles de anticuerpos IgG séricos de antígenos alimentarios.<sup>12</sup>

Además, la aplicación de antígeno nasal o los ensayos con alimentos en personas sanas han producido una disminución periférica de la regulación de las respuestas de las células T y en cierto modo también la supresión de la inmunidad humoral.<sup>13,14</sup>

Sin embargo, en los países «occidentalizados», en torno al 5-8 % de los niños mayores de 3 años desarrollan alergia alimentaria. Este trastorno se asocia a graves problemas de salud y puede, desgraciadamente, ser el inicio de otros procesos alérgicos, esto es, el desarrollo de posteriores enfermedades atópicas en las vías respiratorias, que suelen darse concretamente en personas con predisposición genética a producir anticuerpos IgE.<sup>2</sup> En las dos últimas décadas se ha visto un aumento muy notable, sobre todo en las sociedades industrializadas.<sup>15,16</sup> Tiene, por tanto, gran interés comprender los mecanismos inmunológicos implicados en la interrupción de la tolerancia oral frente a antígenos alimentarios.

Ensayos alimentarios en ratones han proporcionado datos evidentes que sugieren que el desarrollo de alergia alimentaria se debe a células  $T_{reg}$  CD4+CD25+.<sup>17-21</sup> Otros subgrupos identificados de células T posiblemente involucrados en la tolerancia oral son las células Th3, que producen el factor transformador de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), las células Tr1, que producen la

interleucina 10 (IL-10) y TGF- $\beta$ , y las células T agresoras naturales (NK).<sup>10,21-24</sup> Sin embargo, no está totalmente claro que estos subgrupos representen linajes separados de células o fenotipos de maduración diferentes a las células  $T_{reg}$ .

Actualmente se están investigando ampliamente las células  $T_{reg}$  CD4+CD25+ que se producen de forma natural. Constituyen el 5-10 % del conjunto normal de células T periféricas de memoria CD4+, y parecen generarse en el timo para mantener la autotolerancia inmunológica.<sup>25,26</sup> Sin embargo, también se ha demostrado que las células  $T_{reg}$  CD4+CD25+ influyen en el control de las respuestas inmunitarias a los agentes infecciosos, tumores y trasplantes, así como en las reacciones de rechazo inverso.<sup>27-32</sup> La función que disminuye la regulación se dirige directamente contra el sistema inmunitario adaptativo y natural, amortiguando de este modo las reacciones inflamatorias.<sup>33</sup> Las células  $T_{reg}$  son típicamente anérgicas en la estimulación del receptor de la célula T,<sup>34</sup> aunque recientes estudios en ratones sugieren que pueden ser expandidas tanto *in vitro* como *in vivo* cuando interactúan con las células presentadoras de antígenos (APC) apropiadas.<sup>35</sup>

Los marcadores fenotípicos habituales de las células  $T_{reg}$  CD4+CD25+, además de CD25, son CD45R0, L-selectina (CD62L), CTLA-4 (CD152) y el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) inducido por glucocorticoides (GITR).<sup>36-38</sup> Sin embargo, el mismo perfil fenotípico puede también desarrollarse en otros subgrupos de células T. Por tanto, sólo mediante ensayos funcionales pueden identificarse realmente las células  $T_{reg}$  CD4+CD25+.

Diversos estudios bastante recientes en ratones y algunos en seres humanos han señalado que el factor de transcripción FoxP3 se expresa exclusivamente por células  $T_{reg}$  CD4+CD25+ que se producen de forma natural o provocada.<sup>39,40</sup>

Los datos actuales sugieren que las células  $T_{reg}$  CD4+CD25+ emplean diversos mecanismos para suprimir las respuestas inmunitarias, por ejemplo mediante el contacto directo de la célula o de forma indirecta, reduciendo la capacidad de la APC de presentar antígenos.<sup>41</sup> Además, parece que las citocinas supresoras, como la TGF- $\beta$  o la IL-10, están implicadas en la función activa de las células  $T_{reg}$ , al menos en algunas circunstancias.<sup>42,43</sup> Sigue sin conocerse si se puede obtener una o más de estas propiedades que disminuyen la regulación a través de una célula T CD4+ sencilla en un proceso inmunostimulador periférico normal.

La alergia a la leche de vaca en niños suele ser una enfermedad de relativamente corta duración, lo que la convierte en un modelo clínico interesante para el desarrollo de la tolerancia oral.

Hemos demostrado recientemente que en niños que se habían curado de esta alergia (es decir, toleraban los alérgenos de la leche de vaca), apareció en suero un grupo de células T CD4+CD25+ con función reguladora una semana después de realizar una prueba de tolerancia *in vivo* a la leche.<sup>44</sup> Este subgrupo era numérica y funcionalmente menor en niños que seguían padeciendo alergia a la leche de vaca.

Estudiamos conjuntamente a 21 niños, inicialmente alérgicos, tras un período sin recibir leche (más de 2 meses) seguido de una semana con prueba de tolerancia a la leche. En comparación con la alergia clínicamente activa a la leche de vaca, la curación de la alergia (niños con tolerancia) se relacionó con una menor actividad proliferativa *in vitro* producida por lactoglobulina  $\beta$  bovina en células mononucleares en sangre periférica (PBMC) y una mayor frecuencia de células T CD4+CD25+ en circulación. En los niños con tolerancia, el 30 % de las células CD4+CD25+ expresaron el marcador de maduración CD45RO. En la alergia activa, ello representó el 5 %, tanto antes como después de

la prueba de tolerancia *in vivo* a la leche. En los niños con tolerancia, la depleción de las células CD25+ desde las PBMC provocó que hubiera una proliferación cinco veces mayor tras la estimulación *in vitro* con lactoglobulina  $\beta$ , lo que indica que el subgrupo de células T inducidas contribuyó a una respuesta inmunitaria controlada frente a los antígenos de la leche de vaca. Se demostró que esta función supresora dependía al menos parcialmente del contacto de la célula, y sólo hallamos una pequeña prueba de implicación de citocinas supresoras.

Globalmente, nuestro estudio dio los primeros datos en seres humanos que sugieren que la inducción de la tolerancia oral a los antígenos alimentarios se relaciona con el desarrollo de células  $T_{reg}$  CD4+CD25+. Nuestros resultados pudieron también reflejar que esas células se generaban en la periferia o que las células  $T_{reg}$  generadas en el centro eran expandidas y activadas en niños curados de alergia alimentaria. Esta visión novedosa podría ayudar a desarrollar nuevas herramientas diagnósticas y tal vez promover un objetivo futuro de generar células  $T_{reg}$  para la inmunoterapia de la alergia.

El sistema secretor de IgA (SIgA) desempeña también un papel en el establecimiento de un umbral individual para las reacciones adversas a la alimentación, ya que parece que el riesgo hereditario de alergia se relaciona con un retraso en el desarrollo de células productoras de IgA o con una insuficiente función de barrera dependiente del SIgA.<sup>45</sup> En relación con esto, parece que la alimentación exclusiva con leche materna hasta los 4 meses tiene un efecto preventivo de la alergia.<sup>45,46</sup>

Agradecimientos: los estudios realizados en el laboratorio están financiados por la Universidad de Oslo, el Consejo de Investigación de Noruega, la Sociedad Noruega del Cáncer, la Sociedad Noruega del Asma y Alergia y la Fundación Noruega para la Salud y Rehabilitación.

## Bibliografía

1. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K y cols. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 1995;50:623-35.
2. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J y cols. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
3. Brandtzaeg P. Mechanisms of gastrointestinal reactions to food. *Environ Toxicol Pharmacol* 1997;4:9-24.
4. Bischoff SC, Mayer JH, Manns MP. Allergy and the gut. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121:270-83.
5. Majamaa H, Moisió P, Holm K y cols. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999;54:346-51.
6. Knutson TW, Bengtsson U, Dannaeus A y cols. Intestinal reactivity in allergic and nonallergic patients: an approach to determine the complexity of the mucosal reaction. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:553-9.
7. Bengtsson U, Knutson TW, Knutson L y cols. Increased levels of hyaluronan and albumin after intestinal challenge in adult patients with cow's milk intolerance. *Clin Exp Allergy* 1996;26:96-103.
8. Bengtsson U, Knutson TW, Knutson L y cols. Eosinophil cationic protein and histamine after intestinal challenge in patients with cow's milk intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:216-21.
9. Lin XP, Magnusson J, Ahlstedt S y cols. Local allergic reaction in food-hypersensitive adults despite a lack of systemic food-specific IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:879-87.
10. Brandtzaeg P. History of oral tolerance and mucosal immunity. *Ann NY Acad Sci* 1996;778:1-27.
11. Brandtzaeg P. Development and basic mechanisms of human gut immunity. *Nutr Rev* 1998;56:S5-18.
12. Brandtzaeg PE. Current understanding of gastrointestinal immunoregulation and its relation to food allergy. *Ann NY Acad Sci* 2002;964:13-45.
13. Waldo FB, van den Wall Bake AW y cols. Suppression of the immune response by nasal immunization. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;72:30-4.
14. Husby S, Mestecky J, Moldoveanu Z y cols. Oral tolerance in humans. T cell but not B cell tolerance after antigen feeding. *J Immunol* 1994;152:4663-70.
15. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-95.
16. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1225-32.
17. Thorstenson KM, Khoruts A. Generation of anergic and potentially immunoregulatory CD25+ CD4 T cells *in vivo* after induction of peripheral tolerance with intravenous or oral antigen. *J Immunol* 2001;167:188-95.
18. Zhang X, Izikson L, Liu L y cols. Activation of CD25+CD4+ regulatory T cells by oral antigen administration. *J Immunol* 2001;167:4245-53.
19. Karlsson MR, Kahu H, Hanson LA y cols. Tolerance and bystander suppression, with involvement of CD25-positive cells, is induced in rats receiving serum from ovalbumin-fed donors. *Immunology* 2000;100:326-33.
20. Karlsson MR, Kahu H, Hanson LA y cols. An established immune response against ovalbumin is suppressed by a transferable serum factor produced after ovalbumin feeding: a role of CD25+ regulatory cells. *Scand J Immunol* 2002;55:470-7.
21. Hauet-Broere F, Unger WW, Garssen J y cols. Functional CD25- and CD25+ mucosal regulatory T cells are induced in gut-draining lymphoid tissue within 48 h after oral antigen application. *Eur J Immunol* 2003;33:2801-10.
22. Weiner HL. Induction and mechanism of action of transforming growth factor-beta-secreting Th3 regulatory cells. *Immunol Rev* 2001;182:207-14.
23. Groux H, O'Garra A, Bigler M y cols. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature* 1997;389:737-42.
24. Trop S, Samsonov D, Gotsman I y cols. Liver-associated lymphocytes expressing NK1.1 are essential for oral immune tolerance induction in a murine model. *Hepatology* 1999;29:746-55.

25. Itoh M, Takahashi T, Sakaguchi N y cols. Thymus and autoimmunity: production of CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self-tolerance. *J Immunol* 1999;162:5317-26.
26. Takahashi T, Sakaguchi S. The role of regulatory T cells in controlling immunologic self-tolerance. *Int Rev Cytol* 2003;225:1-32.
27. Belkaid Y, Piccirillo CA, Méndez S y cols. CD4+CD25+ regulatory T cells control *Leishmania major* persistence and immunity. *Nature* 2002;420:502-7.
28. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J y cols. Immunologic tolerance maintained by CD25+CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol Rev* 2001;182:18-32.
29. Van Maurik A, Herber M, Wood KJ y cols. Cutting edge: CD4+CD25+ alloantigen-specific immunoregulatory cells that can prevent CD8+ T cell-mediated graft rejection: implications for anti-CD154 immunotherapy. *J Immunol* 2002;169:5401-4.
30. Edinger M, Hoffmann P, Ermann J y cols. CD4+CD25+ regulatory T cells preserve graft-versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Nat Med* 2003;9:1144-50.
31. Sasada T, Kimura M, Yoshida Y y cols. CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with gastrointestinal malignancies: possible involvement of regulatory T cells in disease progression. *Cancer* 2003;98:1089-99.
32. Nishikawa H, Kato T, Tanida K y cols. CD4+CD25+ T cells responding to serologically defined autoantigens suppress antitumor immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10902-6.
33. Maloy KJ, Salaun L, Cahill R y cols. CD4+CD25+ T(R) cells suppress innate immune pathology through cytokine-dependent mechanisms. *J Exp Med* 2003;197:1111-9.
34. Taams LS, Smith J, Rustin MH y cols. Human anergic/suppressive CD4+CD25+ T cells: a highly differentiated and apoptosis-prone population. *Eur J Immunol* 2001;31:1122-31.
35. Yamazaki S, Iyoda T, Tarbell K y cols. Direct expansion of functional CD25+CD4+ regulatory T cells by antigen-processing dendritic cells. *J Exp Med* 2003;198:235-47.
36. Read S, Malmstrom V, Powrie F. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25+CD4+ regulatory cells that control intestinal inflammation. *J Exp Med* 2000;192:295-302.
37. Shimizu J, Yamazaki S, Takahashi T y cols. Stimulation of CD25+CD4+ regulatory T cells through GITR breaks immunological self-tolerance. *Nat Immunol* 2002;3:135-42.
38. McHugh RS, Whitters MJ, Piccirillo CA y cols. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells: gene expression analysis reveals a functional role for the glucocorticoid-induced TNF receptor. *Immunity* 2002;16:311-23.
39. Ramsdell F. Foxp3 and natural regulatory T cells: key to a cell lineage? *Immunity* 2003;19:165-8.
40. Walker MR, Kasprowicz DJ, Gersuk VH y cols. Induction of FoxP3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human CD4+CD25- T cells. *J Clin Invest* 2003;112:1437-43.
41. Baecher-Allan C, Brown JA, Freeman GJ y cols. CD4+CD25 high regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol* 2001;167:1245-53.
42. Powrie F, Carlino J, Leach MW y cols. A critical role for transforming growth factor-beta but not interleukin 4 in the suppression of T helper type 1-mediated colitis by CD45RbLow CD4+ T cells. *J Exp Med* 1996;183:2669-74.
43. Fowler S, Powrie F. Control of immune pathology by IL-10-secreting regulatory T cells. *Springer Semin Immunopathol* 1999;21:287-94.
44. Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have out-grown cow's milk allergy. *J Exp Med* 2004;199:1679-88.
45. Brandtzaeg P. Role of local immunity and breast-feeding in mucosal homeostasis and defence against infections. En: Calder PC, Field CJ, Gill HS, eds. *Nutrition and immune function*. *Frontiers in Nutritional Science*, No. 1. Oxon, UK: CABI Publishing, CAB International; 2002. p. 273-320.
46. Van Odijk J, Kull I, Borres MP y cols. Breast-feeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003;58:833-43.



## **SÍNDROME DEL INTESTINO CORTO**

### **¿ES LA NUTRICIÓN LA PIEDRA ANGULAR DE SU TRATAMIENTO?**

**Alan L. Buchman**

Division of Gastroenterology  
The Feinberg School of Medicine  
Northwestern University  
Chicago, EE.UU.

---

#### **INTRODUCCIÓN**

El intestino delgado posee una gran capacidad de reserva de absorción, por lo que pequeñas resecciones tienen poca o ninguna consecuencia clínica. Sin embargo, los pacientes con atresia intestinal congénita, o que sufren una o varias resecciones que dejan menos de 200 cm de intestino delgado residual y viable, pueden desarrollar lo que se conoce como síndrome del intestino corto. La definición de este síndrome puede variar, pero implica generalmente malabsorción o la necesidad de tratamientos nutricionales concretos. Dependiendo de la longitud y del estado del intestino remanente, así como de la presencia o ausencia de la válvula ileocecal y/o colon, estos pacientes pueden requerir diversos suplementos orales, líquidos intravenosos o incluso nutrición parenteral total (NPT). Puede ser difícil determinar la longitud del intestino debido a que los métodos empleados más habitualmente, como estudios de contraste con bario y mediciones intraoperatorias, son impre-

cisos. Además, existe entre las personas una gran variedad en la respuesta adaptativa a las diferentes longitudes del intestino residual. Las personas más jóvenes, sobre todo los recién nacidos, tienen mucha mayor capacidad adaptativa que los adultos. En estos últimos, la fase de adaptación siguiente a la enterectomía puede durar hasta 2 años, durante los cuales el intestino se hipertrofia al crecer su diámetro debido al mayor número y tamaño de las vellosidades, y a la profundidad de las criptas. Esto hace aumentar el área de la superficie intestinal y la absorción de nutrientes. Además, se produce hipertrofia colónica, que conlleva más líquido colónico y absorción electrolítica. Hay varios factores importantes para asegurar la adaptación óptima. Éstos pueden ser respuestas mediadas por hormonas, posiblemente por enteroglucagón, péptido II semejante al glucagón, secretina, pancreocimina y diversos factores del crecimiento.

Generalmente, en una persona sana, prácticamente toda la digestión y absorción de nutrientes se completa en los primeros 100-150 cm del

yeyuno. La longitud mínima de intestino delgado residual necesaria para evitar la nutrición parenteral es aproximadamente de 100 cm de intestino sano si el colon no está intacto y de 60 cm si el colon está intacto. Los pacientes con menos de 100 cm de yeyuno residual suelen tener una respuesta secretora neta al alimento. Sin embargo, hay grandes diferencias entre los pacientes. Resecciones proximales similares son mucho mejor toleradas que las resecciones distales masivas debido a que el íleo remanente puede asumir gran parte de la función del yeyuno. Por el contrario, el yeyuno residual es incapaz de absorber tanto la vitamina B<sub>12</sub> como las sales biliares. Además, estudios realizados en perros han mostrado que la hipermotilidad, y por tanto más rápido tránsito intestinal, asociada a resecciones masivas de intestino, vuelve a la normalidad antes en las resecciones más proximales. En caso de resección de la válvula ileocecal, el tiempo de tránsito intestinal también disminuirá. Se ha planteado la hipótesis de que la válvula ileocecal o el colon actúan como «freno» y tienen un efecto negativo en la motilidad duodenal, tal vez por mediación del péptido YY.

## ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO MÉDICO

### Tratamiento de las pérdidas excesivas de líquido

Con frecuencia suele haber pérdidas excesivas de líquido y electrolitos durante la primera o segunda semanas posteriores a una resección masiva del intestino delgado, pero puede mejorar en los meses siguientes. Durante este período posoperatorio los pacientes suelen requerir líquidos y nutrición parenteral. En cualquier caso, continúa siendo importante instaurar la nutrición enteral lo antes posible para acelerar la res-

puesta adaptativa del intestino. También hay hipersecreción gástrica transitoria en los 6-12 meses siguientes a una resección intestinal masiva. Aunque se desconoce la etiología de este proceso, parece relacionarse con la hipergastrinemia. Es útil emplear dosis elevadas de antagonistas H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones para disminuir las pérdidas de líquido yeyunal y potasio durante este período. Estos fármacos se absorben en el yeyuno proximal, pero son compatibles con la NPT si se requiere administración intravenosa. Fármacos como la loperamida, el difenoxilato, la codeína o la tintura de opio (citados por orden de creciente necesidad) pueden ser importantes para disminuir la motilidad y aumentar el tiempo de contacto con el alimento. Pueden requerirse dosis de hasta 16 mg diarios de clorhidrato o difenoxilato de loperamida. Si con estos fármacos no se consigue controlar las pérdidas de líquido, puede necesitarse sulfato de codeína (30-60 mg, tres veces al día) o tintura de opio (10 gotas, dos o tres veces al día). También puede resultar útil emplear una dosis elevada de calcio (2,4-3,6 g/día de calcio esencial) para disminuir la diarrea, causada probablemente por una mayor unión con ácidos grasos. Rara vez se necesita octreotido (100 µg por vía subcutánea tres veces al día, media hora antes de cada comida), excepto en algunos pacientes con yeyunostomías con elevado vaciamiento. Si es posible, debe evitarse su empleo, ya que se relaciona con malabsorción, menor adaptación intestinal y colelitiasis.

Se produce malabsorción en pacientes con síndrome del intestino corto no sólo por la menor área de superficie intestinal, sino también por la colonización bacteriana del intestino delgado. Normalmente, la válvula ileocecal ayuda a prevenir el movimiento de las bacterias desde el colon hasta el íleo distal, pero en su ausencia las bacterias entrarán en el intestino delgado y competirán por los nutrientes dispo-

nibles, como la vitamina B<sub>12</sub>. Puede ser difícil diagnosticar la proliferación bacteriana en pacientes con síndrome del intestino corto porque la rapidez del tiempo de tránsito intestinal hace que las pruebas de aliento sean difíciles de interpretar; posiblemente se necesite realizar enteroscopia con aspirado yeyunal y cultivo.

La lactoacidosis D es una complicación poco frecuente de la proliferación bacteriana, pero puede provocar graves secuelas, incluida ataxia, disartria, oftalmoplejía, nistagmo, estupor y coma. Puede producirse cuando hidratos de carbono simples como la glucosa y la lactosa son malabsorbidos, dejando que la flora anaerobia los fermente. El diagnóstico requiere la medición de ácido láctico D sérico; la prueba de laboratorio habitual de ácido láctico no detectará el ácido láctico D.

Las bacterias también desconjugan las sales biliares, lo que provoca un descenso de su reabsorción y, por tanto, que haya menos sales biliares disponibles para la formación de micelas; se produce entonces una mala digestión de grasas. Puede empeorar la diarrea en pacientes con más de 100 cm de íleo reseado y que mantienen parte o todo el colon, en cierto modo debido a que las sales biliares estimulan el AMP cíclico y la secreción de cloruro cálcico. Los ácidos grasos de cadena larga no absorbidos pueden estimular también la secreción del anión electrogénico colónico.

El tratamiento de la proliferación bacteriana o de la lactoacidosis D puede realizarse con metronidazol o tetraciclina. Desgraciadamente, el empleo de antibióticos de amplio espectro puede contribuir también a empeorar la diarrea, que puede estar relacionada o no con *Clostridium difficile*. El empleo de antibióticos puede asociarse también a una carencia de vitamina K debido a que la flora gastrointestinal normal sintetiza al menos la mitad de las necesidades corporales diarias.

## Mejora de la absorción

Uno de los factores más importantes que promueven la hipertrofia intestinal y la adaptación óptima del segmento remanente es la administración de nutrición enteral lo antes posible tras la operación. La presencia de factores del crecimiento, como el epidérmico en las glándulas salivales y el esófago, hace preferible la alimentación oral. Sin embargo, excepto en algunos tipos de pacientes, como se ha señalado anteriormente, no se necesitan dietas especiales o restricciones en éstas. Lo importante es que los pacientes consuman tanta energía y nitrógeno como puedan. Esto puede significar más de 4.000-6.000 kcal y 150 g de nitrógeno al día. Puede requerirse una preparación psicológica para provocar dicha hiperfagia. Debe evitarse siempre la alimentación intravenosa rápida y hay que instruir a los pacientes para que repartan la comida durante el día. Aunque los primeros estudios no ciegos empleando glutamina y hormona del crecimiento sugirieron una mejor adaptación y absorción, dos estudios recientes, doble ciego, controlados con placebo, no dejaron duda sobre la posible influencia de ambas en la adaptación del intestino en los seres humanos. Se están llevando a cabo varios estudios con péptido II semejante al glucagón (GLP-II) y se esperan los resultados con interés.

## Dietas y requerimientos nutricionales específicos

Todas las dietas deben estar libres de lactosa, ya que el intestino habrá perdido una gran parte de su área de superficie y por tanto su capacidad de sintetizar disacaridasa tras una resección masiva. Además, los pacientes deben evitar consumir productos que contienen cafeína y medicamentos osmóticamente activos o edulcorantes (p. ej., sorbitol) que estimulan la motilidad

y provocan un mayor descenso del tránsito intestinal.

Se debe evitar el agua, ya que puede haber mayores pérdidas de líquido y de electrolitos. En cambio, pueden emplearse líquidos isotónicos, como por ejemplo soluciones de rehidratación oral (SRO). Las SRO son útiles para mantener el grado de hidratación oral en el síndrome del intestino corto así como en la diarrea aguda. Estas soluciones se basan en el mecanismo cotransportador de sodio-glucosa, mediante el cual ambos solutos son absorbidos juntos activamente por el enterocito. El sodio y la glucosa retienen el agua (arrastré disolvente). Hay disponibles diversos preparados comerciales, pero lo importante, en adultos, es que deben contener 90-120 mEq/l de sodio para que sean efectivos. Las SRO pueden elaborarse en casa disolviendo NaCl/sal de mesa (2,5 g), KCl (1,5 g), Na<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> (2,5 g) y glucosa/azúcar de mesa (20 g) en un litro de agua. Los pacientes deben tomar las SRO siempre que tengan sed, pues se trata de una buena señal de deshidratación. Las SRO no disminuirán las pérdidas de líquido, pero mejorarán su absorción. Debido a que la absorción de agua ileal no se ve afectada por la glucosa, no es relevante que haya glucosa en las SRO en pacientes sin yeyuno residual. Datos recientes sugieren actualmente que las SRO hipotónicas (y no el agua) pueden ser preferibles debido a su capacidad para mejorar la absorción de agua intestinal (sin absorción de sodio). Deben evitarse las gaseosas y los zumos porque son un tanto hipertónicos. Debe intentarse siempre que el paciente consuma primero sólidos secos y posteriormente líquidos isotónicos una hora después. Sin embargo, esto puede resultar un tanto difícil en la práctica.

Estudios en seres humanos no han mostrado ningún beneficio de las dietas ricas en grasas o hidratos de carbono (en ausencia de colon), o de las denominadas «fórmulas elementales»

(fórmulas enterales con pequeños péptidos o sin aminoácidos) en el peso de las heces o en la absorción de energía, nitrógeno, electrolitos o minerales. La restricción de grasas en la dieta disminuirá la esteatorrea, pero no aumentará la absorción de grasas. Los triglicéridos de cadena media son absorbidos independientemente de las sales biliares y pueden provocar una pérdida útil de energía en pacientes con esteatorrea importante. También se produce cierta absorción colónica. Sin embargo, son caros, con frecuencia de mal sabor (a pesar de las recetas modernas), no pueden emplearse con aceite de cocinar debido a la baja temperatura del humo, pueden empeorar la diarrea a dosis excesivas (más de 40 g diarios) y pueden tener un efecto adverso en la adaptación intestinal. Se han documentado muy pocos casos que sugieran que la sustitución de sales biliares por bilis de buey puede mejorar la absorción de triglicéridos de cadena larga. No deben sustituirse las grasas dietéticas por triglicéridos de cadena media, ya que no se administra grasa esencial (ácido linoleico). Con el propósito de prevenir la carencia de ácido graso esencial, el ácido linoleico debe constituir al menos el 2-4 % del total de calorías absorbidas. No está claro actualmente si el ácido graso linoleico es también esencial.

El colon residual se convierte en un elemento importante en la digestión y absorción de nutrientes. Por tanto, las recomendaciones dietéticas pueden variar en función de si hay colon. A diferencia del paciente con yeyunostomía, debe evitarse la toma de grasas dietéticas en el paciente que conserva el colon, aunque no hasta el punto de convertir la dieta en incomedible. Se debe administrar a los pacientes una dieta baja en contenido de oxalato.

Normalmente, el oxalato (y ácidos biliares) en la dieta se unen al calcio en el tracto intestinal. Esto hace que no pueda absorberse el oxa-

lato. Sin embargo, cuando hay importante esteatorrea, los ácidos grasos no absorbidos se unen preferentemente al calcio, el oxalato libre entra en el colon y es absorbido. Este oxalato absorbido se filtra entonces en los riñones, donde queda libre para unirse al calcio, con la posibilidad de que se formen cálculos en el riñón. Hay que evitar alimentos como el chocolate, el té, las bebidas de cola, las espinacas, el apio y las zanahorias, así como la deshidratación. Aunque parte de la vitamina C en las soluciones de NPT puede convertirse en oxalato provocando hiperoxaluria, los pacientes sin colon no parecen, sin embargo, tener mayor riesgo de sufrir nefrolitiasis por oxalato.

En la persona sana, aparte de la absorción de líquido y, en parte, de calcio, el colon tiene poca importancia desde el punto de vista nutricional. Sin embargo, en el síndrome del intestino corto con importante malabsorción de hidratos de carbono, el colon tiene una función nutricional mucho más importante. Las fibras solubles

(p. ej., la pectina, aunque menos la soja, avena o salvado de trigo, y no la lignina) y las féculas se metabolizan a través de la flora colónica normal en los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) acetato, butirato y propionato. Estos SCFA (sobre todo el butirato) son el combustible principal del colonocito, estimulan la absorción de sodio y de agua (aunque puede aumentar la secreción de bicarbonato) y pueden suponer más de 1.000 kcal diarias de absorción de energía. Por tanto, el colon residual y una dieta que contenga grandes cantidades de fibra soluble, hidratos de carbono complejos y algunos polisacáridos sin fécula insolubles, permiten recuperar energía colónica. Los pacientes con fístula de la mucosa colónica deben ser reanastomizados lo antes posible.

En el paciente que no requiere nutrición parenteral, conserve o no el colon, suelen necesitarse diversos suplementos de vitaminas y minerales (tabla 1). Deben controlarse de manera sistemática las vitaminas liposolubles (A, D, E y K)

**Tabla 1.** Suplementos de vitaminas y minerales en pacientes con síndrome del intestino corto

• Vitamina A	• 10.000-50.000 U diarias
• Vitamina B <sub>12</sub>	• 300 µg subcutáneos al mes en pacientes con resecciones o enfermedad ileal terminal
• Vitamina C	• 200-500 mg
• Vitamina D	• 1.600 U de DHT diarias; pueden requerir 25-OH o 1,25(OH <sub>2</sub> )-D <sub>3</sub>
• Vitamina E	• 30 UI diarias
• Vitamina K	• 10 mg semanales
• Calcio	• texto
• Magnesio	• texto
• Hierro	• Según necesidad
• Selenio	• 60-100 µg diarios
• Cinc	• 220-440 mg diarios (en sulfato)
• Bicarbonato	• Según necesidad

La tabla sólo muestra indicaciones generales. El suplemento de vitaminas y minerales debe controlarse de forma sistemática y adaptarse a cada paciente, debido a que la absorción relativa y las necesidades pueden variar.

en pacientes que no necesitan NPT o en los que sólo las necesitan parcialmente. Pueden necesitarse suplementos de vitamina A (10.000-50.000 U/día), vitamina D (1.600 U DHT/día o 50.000 U de vitamina D esencial) y/o vitamina E (30 U/día). Cuando hay esteatorrea importante, pueden ser preferibles las formas hidrosolubles de vitamina A y E, así como la forma 25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Los pacientes con insuficiencia renal avanzada pueden requerir suplementos de 1,25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Debido a que la vitamina D mejora la absorción del calcio intestinal, debe administrarse a la vez un suplemento de calcio. La exposición moderada al sol puede ser una alternativa barata de suplemento de vitamina D.

Debe determinarse el calcio sérico, así como las vitaminas A y D, debido a que puede producirse toxicidad si hay un consumo excesivo de éstos. Se cree que la vitamina E es esencialmente no tóxica, aunque podría afectarse posteriormente la actividad coagulante en pacientes que toman simultáneamente warfarina. De forma sistemática se debe supervisar la adecuación del suplemento midiendo las concentraciones séricas de vitamina A, D (25-OH) y E. La concentración de vitamina E puede variar en relación con la concentración total de lípidos séricos. Por tanto, deben medirse simultáneamente los lípidos séricos totales y la proporción entre vitamina E y lípidos séricos totales, actualmente empleada como índice del nivel de vitamina E. Debido a que las bacterias entéricas sintetizan gran parte de los requerimientos diarios de vitamina K (aproximadamente 1 mg/día), además de la contenida en la dieta, no suele necesitarse un suplemento, aunque debe vigilarse el tiempo de protrombina.

Es relativamente infrecuente que los pacientes con intestino corto tengan carencias de vitaminas hidrosolubles. Sin embargo, pueden ocurrir y por ello es importante que los pacientes ingieran uno o dos suplementos de complejos

de vitamina B y 200-500 mg de vitamina C diarios. Se debe administrar vitamina B<sub>12</sub> en dosis de 1.000 µg por vía intravenosa cada 3 meses a pacientes que han sufrido importantes resecciones gástricas o ileales, o a quienes padecen episodios activos de enfermedad de Crohn en el íleo terminal remanente. El mejor modo de medir la adecuación del suplemento de vitamina B<sub>12</sub> es controlando la concentración de ácido metilmalónico (MMA) sérico. Cuando no hay suficiente vitamina B<sub>12</sub>, la concentración de MMA permanecerá elevada debido a que no se metabolizará en succinil-CoA. De forma similar, se requiere folato para el metabolismo de la homocisteína en metionina. El test de Schilling no es un test para determinar el nivel de vitamina B<sub>12</sub>, pero sí para saber por qué un paciente concreto carece de esta vitamina. Cuando se produce neuropatía (B<sub>12</sub>) o anemia megaloblástica, es probable que haya habido carencia durante algún tiempo. Aunque las vitaminas B son esencialmente no tóxicas, se ha relacionado la ingesta excesiva de vitamina C con nefrolitiasis por oxalato cálcico, a la que los pacientes pueden estar ya predispuestos.

Se necesitan de forma sistemática suplementos de cinc (tabla 1) debido a las importantes pérdidas fecales (17 mg/l). Para calcular estas pérdidas, las soluciones de NPT habituales suelen contener 2 mg diarios de cinc. Generalmente será suficiente con uno o dos comprimidos de 220 mg de sulfato de cinc. Aunque hay un debate importante sobre el test apropiado para medir el nivel de cinc, debe controlarse su concentración sérica. El cinc se une a la albúmina, por tanto, la concentración sérica de cinc puede disminuir si hay poca albúmina en suero, aunque el nivel de cinc fisiológico puede ser normal. Desgraciadamente, no se dispone de un factor de conversión. Se ha relacionado la carencia de cinc con una mayor diarrea, que puede reducirse con el suplemento de cinc.

Los pacientes con excesivas pérdidas de volumen fecal pierden también grandes cantidades de bicarbonato, magnesio y selenio. El bicarbonato puede reponerse con comprimidos de bicarbonato sódico. Ello puede ser necesario para mantener el nivel acidobásico normal y ayudar a prevenir el desarrollo de osteoporosis. Puede ser difícil reponer el magnesio debido al efecto catárquico de los suplementos orales actualmente disponibles y a la escasa biodisponibilidad de los comprimidos con cubierta entérica. La reposición por vía parenteral es dolorosa. Por tanto, puede requerirse la reposición intravenosa de forma periódica. Debido a que la mayor parte del magnesio se encuentra en las células, puede que la medición de la concentración sérica no refleje con exactitud el nivel de magnesio. Por ello, debe controlarse de forma sistemática la concentración de magnesio en orina en 24 h. Valores por encima de 70 mg diarios sugieren reservas adecuadas de magnesio.

El nivel de selenio puede controlarse midiendo la concentración plasmática de selenio en un laboratorio con experiencia en medir este metal traza. Si es necesario, se pueden dar suplementos (60-120 µg/día). Se ha relacionado su carencia con miocardiopatía, macrocitosis, miositis y pseudoalbinismo. Es muy infrecuente que haya carencia de cobre, y la mayoría de la secreción es biliar. Se ha relacionado su carencia con anemia, miocardiopatía, neutropenia, neuropatía, osteoporosis, degeneración de la retina y atrofia testicular.

### **Complicaciones del síndrome del intestino corto**

Éstas incluyen deshidratación (que puede provocar nefrolitiasis por ácido úrico), malnutrición generalizada, trastornos electrolíticos, carencias de nutrientes concretos, nefrolitiasis por oxalato cálcico y coleditiasis. Los pacientes con

importante malabsorción que necesitan NPT durante mucho tiempo tienen el riesgo añadido de sufrir esteatosis hepática y colestasis que puede desembocar en cirrosis, colecistitis con o sin cálculos, enfermedad metabólica ósea, nefropatía y complicaciones en las venas centrales debidas al catéter, que incluyen infección y oclusión (trombótica o no).

### **CUÁNDO SE NECESITA NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL**

Tras una resección masiva del intestino, los pacientes necesitarán probablemente nutrición parenteral y líquidos. Se mantendrá durante 7-10 días y tal vez durante el año o dos del proceso de adaptación; se necesitará de forma permanente si el área de la superficie del intestino y la adaptación son insuficientes. Deben administrarse a los pacientes 30-33 kcal/kg/día (o emplear calorimetría indirecta con un factor de actividad adicional) y 1,0-1,5 g/kg/día de aminoácidos. La energía se administra mediante dextrosa (3,4 kcal/ml) y emulsión de lípidos (1,1 kcal/ml al 10 % y 2,0 kcal/ml al 20 %). Los niños pequeños y los recién nacidos tienen mayores necesidades. Deben administrarse también electrolitos, minerales, vitaminas y metales traza. Debido a que en este artículo no es posible hacer comentarios más amplios sobre las necesidades de NPT, manejo de los pacientes y de las complicaciones relacionadas con la NPT, remitimos a los lectores a las referencias bibliográficas que hay al final de éste.

Se han publicado muchos informes sobre diversos procedimientos para alargar el intestino y otros métodos encaminados a aumentar el tiempo de tránsito intestinal y de contacto entre nutriente y epitelio. Incluyen el empleo de segmentos aperistálticos, intentos de aumentar el área de la superficie del intestino dándole la forma de «mariposa» (a falta de una mejor des-

cripción), interposición colónica, segmentos intestinales invertidos y anillos recirculantes del intestino delgado. Aunque hay casos aislados que han tenido al menos un éxito momentáneo, ninguno de estos procedimientos se consideran adecuados en la práctica habitual. Todos se han asociado a la posibilidad de importante morbilidad. El trasplante intestinal es una opción en los pacientes que han desarrollado complicaciones crónicas e importantes durante el tratamiento con NPT.

### Bibliografía

1. Messing B, Pigot F, Rongier M y cols. Intestinal absorption of free oral hyperalimentation in the very short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991;100:1502-8.
2. Woolf PB, Miller C, Kurian R y cols. Diet for patients with a short bowel: high fat or high carbohydrate? *Gastroenterology* 1983;84:823-8.
3. McIntyre PB, Fitchew M, Lennard-Jones JE. Patients with a high jejunostomy do not need a special diet. *Gastroenterology* 1986;91:25-33.
4. Messing B, Crenn P, Beau P y cols. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999;117:1043-50.
5. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Importance of colonic support for energy absorption as small-bowel failure proceeds. *Am J Clin Nutr* 1996;64:222-31.
6. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. Technical review of the treatment of short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003; 124:1111-34.
7. Scolapio JS, Camilleri M, Fleming CR y cols. Effect of growth hormone, glutamine, and diet on adaptation in short-bowel syndrome: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 1997;113:1074-81.
8. Buchman AL. Complications of long-term home total parenteral nutrition: their identification, prevention and treatment. *Dig Dis Sci* 2001;46: 1-18.
9. Buchman AL. TPN-associated liver disease. *JPEN* 2002;26:S43-S48.
10. Buchman AL, Moukarzel A. Metabolic bone disease associated with total parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2000;19:217-31.