

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 9 número 2: Junio 2011 ISSN: 1690-3110



S. V. E. M.

Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Depósito Legal: pp.200202ME1390



ISSN:1690-310 Depósito Legal pp.200202ME1390

COMITÉ EDITOR

EDITORA DIRECTORA

M.Sc. Gabriela Arata Bellabarba. *ULA, Mérida-Venezuela.*

EDITORA DE PRODUCCIÓN

Dra. Mariela Paoli de Valeri. *ULA, Mérida-Venezuela.*

EDITORES ASOCIADOS

Dra. Elsy Velázquez. *ULA, Mérida-Venezuela.*

Dra. Lilia Uzcátegui. *ULA, Mérida-Venezuela.*

Dra. Nancy de Sanz. *Las Mercedes, Caracas-Venezuela.*

SECRETARIA DE REDACCIÓN

Dra. Silvia Bellabarba. *Mérida-Venezuela*

Prof. Nelia González de Moreno. *ULA, Mérida-Venezuela.*

EDITOR EMÉRITO

Dr. Jesús A. Osuna. *ULA, Mérida-Venezuela.*

COMITÉ CONSULTIVO

Dr. Manuel Camejo
*Unidad Médico Quirúrgica Montalbán,
Caracas-Venezuela.*

Dr. Roberto Lanes
*Hospital de Clínicas,
Caracas-Venezuela.*

Dr. Diego Dávila
*Instituto Investigaciones Cardiovasculares,
ULA Mérida-Venezuela.*

Dra. Sonia Tucci
Universidad Oliver Pool, Liverpool-UK.

Dra. Belinda Hómez
*Universidad del Zulia,
Maracaibo-Venezuela.*

Dr. Francisco Alvarez Nava
*Universidad del Zulia,
Maracaibo-Venezuela.*

Dra. Ingrid Libman
*Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh,
PA, USA.*

JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2010-2012.

PRESIDENTA: Dra. Nancy Salaverría De Sanz, **SECRETARIA:** Dra. Minerva Licha,

TESORERA: Dra. María Esperanza Velásquez, **1er. VOCAL:** Dr. Jose Luis Cevallos,

2do. VOCAL: Dr. Tulio López, **3er. VOCAL:** Dra. Elsy Velázquez.

DIRECCIÓN de la SVEM: Av. Veracruz, Edif. La Hacienda. Piso 5, Ofic 35-O. Urb. Las Mercedes.

Caracas- Venezuela .Tel: (0212) 991-11-44 / 660-79-94. svem1957@gmail.com.

PROPÓSITO

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo es el órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Es una revista científica, arbitrada y calificada cuyo principal objetivo es promover la excelencia y la educación en nuestra especialidad. Con la revista se pretende difundir conocimientos actualizados y los resultados de los trabajos de investigación y de las experiencias clínicas en el área endocrino-metabólica. Al mismo tiempo se hace presencia en el escenario científico nacional e internacional.

INDIZACIÓN

Es una revista acreditada e incluida en las siguientes bases de datos: FONACIT, REVENCYT, LATINDEX, IMBIOMED, Saber-ULA, SciELO.

CARACTERÍSTICAS

Periodicidad: Cuatrimestral

Título Abreviado: Rev Venez Endocrinol Metab

Dirección: electrónica: rvdeme@gmail.com

Dirección postal: Urb. Alto Chama, Avda.2, Tierra Llana,
Qta. Arabella N°31. ZP 5115. Mérida-Venezuela

Acceso en la web: svem.org.ve; imbiomed.com; revencyt.ula.ve;
saber.ula.ve; latindex.com; scielo.org.ve

SUSCRIPCIÓN

Precio anual individual: Bs. 100 ó US\$ 50

Precio anual institucional: Bs. 60 ó US\$ 40

EDICIÓN

Arte digital: Claudia S. Dubuc, claudiadubuc@hotmail.com.

Impresión: Producciones Editoriales CA. Mérida.

FINANCIAMIENTO

Es financiada por la SVEM y para los años 2008 y 2009 recibió subvención de FONACIT.

Contenido

Editorial	34
CONTAMINANTES ORGÁNICOS PERSISTENTES (COPS): QUÉ SON Y CÓMO AFECTAN EL MEDIO AMBIENTE Y LA SALUD	
Gabriela Arata de Bellabarba.	
Revisiones	
ESTATINAS EN ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR. UNA NUEVA PERSPECTIVA	37
Juan Pablo González Rivas.	
EVALUACIÓN Y ENFOQUE DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE NO DIABÉTICO CON HIPOGLUCEMIA.	41
Maracelly Mederico, Yorgi Rincón, Julio Pacheco, Yajaira Briceño, Mayela Guillén, Mariela Paoli, Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología (ENDO-MER).	
Trabajos Originales	
LDL PEQUEÑA Y DENSA EN ADULTOS Y SU RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR TRADICIONALES	54
Valerie Castillo, Francys Colina, Emilia Barrios, Milagros Espinoza, Ulises Leal, Nelina Ruiz.	
EFFECTOS DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A PLAGUICIDAS SOBRE LA INTEGRIDAD DE LA CROMATINA ESPERMÁTICA	67
Roald Gómez-Pérez, Gerardo Rojas, Leticia Miranda-Contreras, Ibis Cruz, Lisbeth Berrueta, Siham Salmen, Carlos A. Contreras, Alirio Balza, Leisalba Zavala, Melisa Colmenares, Silvio Barreto, Yasmín Morales, Jesús A. Osuna.	
Casos Clínicos	
HEMIHIPERPLASIA AISLADA: A PROPÓSITO DE UN CASO	79
Marcos M. Lima, Mayela Guillén, Gloria Da Silva, Lilia Uzcátegui, Yajaira Briceño, Maracelly Mederico, Victor Gil.	
Instrucciones a los Autores	85

Contents

Editorial

- PERSISTENT ORGANIC POLLUTANS (POPs): WHAT ARE AND HOW TO AFFECT THE ENVIRONMENT AND HEALTH** 34

Gabriela Arata de Bellabarba.

Review

- STATINS IN STROKE. A NEW PERSPECTIVE** 37

Juan Pablo González Rivas.

- DIAGNOSTIC EVALUATION AND APPROACH IN NONDIABETIC PATIENTS WITH HYPOGLYCEMIA** 41

Maracelly Mederico, Yorgi Rincón, Julio Pacheco, Yajaira Briceño, Mayela Guillén, Mariela Paoli, Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología (ENDO-MER).

Original Papers

- SMALL DENSE LDL IN ADULTS AND ITS RELATIONSHIP WITH TRADITIONAL CARDIOVASCULAR RISK FACTORS** 54

Valerie Castillo, Francys Colina, Emilia Barrios, Milagros Espinoza, Ulises Leal, Nelina Ruiz.

- EFFECTS OF OCCUPATIONAL EXPOSURE TO PESTICIDES ON THE INTEGRITY OF SPERM CHROMATIN** 67

Roald Gómez-Pérez, Gerardo Rojas, Leticia Miranda-Contreras, Ibis Cruz, Lisbeth Berrueta, Siham Salmen, Carlos A. Contreras, Alirio Balza, Leisalba Zavala, Melisa Colmenares, Silvio Barreto, Yasmín Morales, Jesús A. Osuna.

Clinical Cases

- ISOLATED HEMIHYPERTROPHIA: REPORT OF CASE** 79

Marcos M. Lima, Mayela Guillén, Gloria Da Silva, Lilia Uzcátegui, Yajaira Briceño, Maracelly Mederico, Victor Gil.

- Information for Authors** 85

CONTAMINANTES ORGÁNICOS PERSISTENTES (COPS): QUÉ SON Y CÓMO AFECTAN EL MEDIO AMBIENTE Y LA SALUD.

Gabriela Arata de Bellabarba

Dpto. de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

Los COPs también conocidos por sus siglas en inglés POPs: persistent organic pollutants, son un conjunto de sustancias químicas que comparten cuatro características básicas: persistencia, bioacumulación, potencial de transporte a gran distancia en el medio y efectos adversos¹.

Persistencia: Los COPs, permanecen mucho tiempo en el ambiente, incluso décadas, a causa de su resistencia a la degradación o descomposición causada por los procesos bioquímicos y biofísicos normales. Pocos organismos poseen las enzimas suficientes para romper las moléculas de los COPs y excretarlas en compuestos solubles en agua. Además, como también son solubles en grasas, se acumulan por un mayor período de tiempo. El requerimiento para incluir un compuesto en la lista de los COPs viene dado por una vida media del producto químico en el agua superior a dos meses; y en tierra y en sedimentos superior a seis meses. Cuanto más persistente sea un COP, mayor será su peligrosidad, ya que aumenta las probabilidades de que se movilice en el ambiente y afecte a los seres vivos antes de degradarse. Se estima que, si hay un mayor número de átomos de cloro o de bromo en la molécula de los COP, aumentarán también su liposolubilidad y su persistencia. En el caso de los COP organoclorados, cuando se degradan se transforman en otros organoclorados que pueden ser más peligrosos y persistentes que la sustancia original²⁻⁴.

Bioacumulación y bioamplificación: cuando son liberados al medio ambiente, los COPs se pueden disolver en los tejidos grasos de los organismos vivos e

ir concentrándose a través de un proceso que se denomina bioacumulación. Dicha concentración se bioamplifica, es decir, se incrementa en centenares o incluso en millones de veces, en la medida en que los organismos que contienen COP son consumidos por sus depredadores. Este hecho conlleva que dichos contaminantes se encuentren en diferentes estadios de las cadenas alimentarias, y que los organismos que se sitúan encima de la cadena trófica sean los que presentan una mayor concentración de COPs^{3,6-8}.

Potencial de transporte a gran distancia en el medio ambiente: esta característica se desprende a partir de varios estudios en los que se han encontrado rastros de COPs en lugares remotos (regiones polares) donde nunca ha existido un uso o exposición a los mismos en cantidades significativas. La combinación de la persistencia de los COPs con su volatilidad parcial permite que tengan gran movilidad ambiental. Una vez liberados a la atmósfera, se evaporan lentamente en climas cálidos, pueden ser transportados por las corrientes de aire y condensarse y precipitarse en el suelo cuando la temperatura baja, y volver a volatilizarse en función de las condiciones ambientales y repetir el ciclo. De este modo, los COPs se movilizan de las zonas más cálidas a las más frías del planeta hasta llegar al Ártico y a la Antártida⁵. También pueden ser arrastrados por corrientes de agua continental y marina^{2,5}. El transporte de estos contaminantes puede tener lugar a través de animales migratorios que

se incorporan a la cadena alimentaria de especies superiores^{6,7}.

Efectos adversos: Una parte muy importante de los COPs se sintetizaron para ser utilizados como plaguicidas, atendiendo precisamente a las características de persistencia y toxicidad de estos compuestos. Durante los años 60 y 70 el uso de productos químicos y plaguicidas en la industria y en la agricultura creció de manera importante, y paralelamente un número cada vez más elevado de evidencia científica demuestra que los COPs son sustancias químicas tóxicas que han generado severos problemas sobre los ecosistemas y con efectos inmediatos y/o crónicos sobre la salud⁹⁻¹⁷. Su acción, como casi todos los plaguicidas, es a nivel del sistema nervioso. Se han descrito alteraciones neurológicas, alteraciones del comportamiento y disminución de los procesos cognitivos⁹. También se han asociado con aumento en la incidencia de cáncer y alteraciones en el sistema inmunológico⁹⁻¹¹.

Los COPS son disruptores endocrinos: pueden imitar, sustituir o inhibir la acción de las hormonas¹²⁻¹⁴. En reproducción humana hay reportes acerca de alteraciones en la fertilidad, y en la embriogénesis¹³⁻¹⁵. En este número de la revista Roal Gómez y cols presentan los resultados de la exposición crónica a organofosforados y carbamatos, plaguicidas que no son COPS pero si tienen efectos sobre la salud y son ampliamente utilizados por los trabajadores agrícolas¹⁶. Los autores reportan alteraciones en el ADN espermático, lo cual evidencia la importancia de la urgente necesidad de conocer los alcances y las limitaciones en el uso de los plaguicidas.

Las propiedades intrínsecas de los COPs forman una combinación peligrosa que hace imposible controlarlos efectivamente una vez liberados al medio ambiente. El transporte a gran distancia de estas sustancias hacia regiones donde nunca habían sido utilizadas o producidas, además de la amenaza consiguiente que dichos contaminantes representan para la salud y el medio ambiente en todo el mundo, condujeron

a la comunidad internacional a instar por una respuesta global urgente para reducir y eliminar la liberación de dichos contaminantes al medio ambiente. Aunque la gran mayoría de los plaguicidas han sido prohibidos en muchos países, en otros aún siguen utilizándose.

El Convenio de Estocolmo pide una acción internacional sobre 12 COPs, de los cuales la mayoría son plaguicidas. En Mayo del 2009, la conferencia de las partes del Convenio de Estocolmo decidió incluir otras 9 sustancias químicas más, ampliamente utilizadas en la industria textil y en la fabricación de partes electrónicas; en la tabla se resumen todas ellas. Los beneficios y alcances que pueda tener el Convenio de Estocolmo dependerán del hecho de que la ciudadanía conozca su contenido y de que los gobiernos asuman su cumplimiento. Por este motivo, según el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), será necesario que los gobiernos den cumplimiento al derecho legítimo de los seres humanos a la salud y a un medio ambiente sano, que se facilite el acceso a los ciudadanos, a través de campañas educativas, a toda la información sobre los COPs y que el Convenio de Estocolmo se convierta en un instrumento legal vinculante para su reducción.

Tabla I. Contaminantes orgánicos persistentes

	P	QI	E/R
Organoclorados: Aldrin; Clordano; DDT; Dieldrin; Endrina; Heptacloro; Toxafeno; Mirex; Clordecona; Estereoisómeros del hexaclorociclohexano(HCH): gamma (Lindano), alfa y el beta.	x		
HCB (hexaclorobenzeno) y pentaclorobenceno	x	x	x
Bifenilos policlorados (PCB): PCDF Furanos y PCD dioxinasI		x	x
Polibromo-bifenilos (HBB): Hexabromobifenil		x	
Polibromo-difeniles éteres (PBDE): Hepta, Hexa, Penta y Tetra Bromo-difenil éteres		x	
PFOS; PFOS-F (Acido perfluorooctanosulfónico)		x	

P: plaguicida QI: químico industrial E/R: emisión/residuo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stockholm at 10: Chemical Challenges, Sustainable Solutions. Fifth Meeting of the Conference of the Parties to the Stockholm Convention. 2011. Geneva, Switzerland. <http://chm.pops.int/Convention/COP/Meetings/COP5/tabid/1267/mctl/ViewDetails/EventModID/870/EventID/1>.
2. Mohammed A, Peterman P, Echols K, Feltz K, Tegerdine G, Manoo A, Maraj D, Agard J, Orazio C. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and organochlorine pesticides (OCPs) in harbor sediments from Sea Lots, Port-of-Spain, Trinidad and Tobago. *Mar Pollut Bull.* 2011 Apr 27.
3. Kobayashi M, Ohtsuka K, Tamura Y, Tomizawa S, Kamijo K, Iwakoshi K, Kageyama Y, Nagayama T, Takano I. Survey of pesticide residues in imported frozen vegetables and fruits. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi.* 2011;52:121-129.
4. Baek SY, Choi SD, Chang YS. Three-Year Atmospheric Monitoring of Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls in Polar Regions and the South Pacific. *Environ Sci Technol* 2011 Apr 13.
5. Montes AM, González-Farías FA, Botello AV. Pollution by organochlorine pesticides in Navachiste-Macapule, Sinaloa, Mexico. *Environ Monit Assess* 2011 Apr 12.
6. Wang Y, Murphy MB, Lam JC, Jiao L, Wong CC, Yeung LW, Lam PK. Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in local waterbird eggs from Hong Kong: Risk assessment to local waterbirds. *Chemosphere.* 2011;83:891-896.
7. Nougadère A, Reninger JC, Volatier JL, Leblanc JC. Chronic dietary risk characterization for pesticide residues: A ranking and scoring method integrating agricultural uses and food contamination data. *Food Chem Toxicol.* 2011 Mar 21.
8. Weisskopf MG, Knekt P, O'Reilly EJ, Lyytinen J, Reunanen A, Laden F, Altshul L, Ascherio A. Persistent organochlorine pesticides in serum and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2010 Mar 30;74:1055-61.
9. Weichenthal S, Moase C, Chan P. A review of pesticide exposure and cancer incidence in the Agricultural Health Study cohort. *Environ Health Perspect* 2010;118:1117-1125.
10. Hernández AF, Parrón T, Alarcón R. Pesticides and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:90-96. *Cien Saude Colet.* 2011 Mar;16(3):1915-31.
11. Turner MC, Wigle DT, Krewski D. Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Cien Saude Colet.* 2011 Mar;16(3):1915-31.
12. Martin OV, Lester JN, Voulvoulis N, and Boobis R. Human Health and 12. Endocrine Disruption: A Simple Multicriteria Framework for the Qualitative Assessment of End Point-Specific Risk in a Context of Scientific Uncertainty. *Toxicological Sciences* 2007; 98:332-347.
13. Luccio-Camelo DC, Prins GS. Disruption of androgen receptor signaling in males by environmental chemicals. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011 Apr 13.
14. Dirinck E, Jorens PG, Covaci A, Geens T, Roosens L, Neels H, Mertens I, Van Gaal L. Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19:709-714.
15. Burdorf A, Brand T, Jaddoe VW, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EA. The effects of work-related maternal risk factors on time to pregnancy, preterm birth and birth weight: the Generation R Study. *Occup Environ Med.* 2011;68:197-204.
16. Biswas S, Mondal KK, Som D, Roy SB, Haldar S. Study of victims of organophosphorus compound poisoning: evaluation after medico legal autopsy. *J Indian Med Assoc.* 2010;108:568-570.

ESTATINAS EN ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR. UNA NUEVA PERSPECTIVA.

Juan Pablo González Rivas.

Unidad de Medicina Interna. Centro de Asistencia Médica Timotes, Estado Mérida, Venezuela.

RESUMEN

El uso de estatinas en relación con los accidentes cerebrovasculares (ACV) ha mostrado resultados controversiales, su utilización se ha asociado con una disminución en el desarrollo de ACV isquémicos, siendo este efecto contrabalanceado con un aumento en los ACV hemorrágicos. El nivel de evidencia pone en duda el beneficio de estos medicamentos en casos de riesgo alto para ACV hemorrágico, lo cual incrementa la necesidad de una evaluación adecuada de sus riesgos y beneficios potenciales. Se presenta una revisión crítica al respecto.

Palabras clave: Estatinas. Accidente Cerebrovascular. Riesgo Cardiovascular. Prevención Primaria. Prevención Secundaria.

ABSTRACT

Statin use in relation to cerebrovascular accidents has shown controversial results. Its use has been associated with a decrease in the development of ischemic stroke, and this effect was counterbalanced by an increase in hemorrhagic stroke. The level of evidence casts doubt on the benefit of these drugs in cases of high risk for hemorrhagic stroke, increasing the need for appropriate assessment of risks and benefits. A critical review on the issue is presented.

Key words: Statins. Stroke. Cardiovascular Risk. Primary Prevention. Secondary Prevention.

Rev Venez Endocrinol Metab 2011;9(2):37-40

El uso de las estatinas en accidente cerebrovascular (ACV) propone escenarios contradictorios, principalmente en prevención secundaria. Algunos estudios señalan una relación existente entre la presencia de ACV hemorrágico, el valor de colesterol y el uso de estatinas. Los ACV corresponden a la quinta causa de muerte en Venezuela¹ y las estatinas son el medicamento hipolipemiente más utilizado, lo que plantea una asociación inexorable.

1. ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA DE ACV

Estudios epidemiológicos sugieren que concentraciones bajas del colesterol total se asocian con menor desarrollo de ACV

hemorrágico². Estos resultados no han podido ser reproducidos con el tratamiento con estatinas. Un meta-análisis que incluyó más de 90.000 pacientes evaluó el uso de estatinas en el desarrollo de eventos cardiovasculares; este estudio mostró una reducción del 17 % en la aparición de ACV isquémicos (Riesgo Relativo [RR] de 0,83; intervalo de confianza [IC] 95% 0,78 – 0,88; $p < 0,0001$) sin aumento en la aparición de ACV hemorrágicos (RR 1.05, IC 99% 0.78–1.41; $p=0.7$)³. En un segundo meta-análisis, que incluyó 120.000 pacientes, se demostró que el tratamiento con estatinas redujo en 16% la aparición de todos los tipos de ACV (RR 0,84 IC 95% 0,79 – 0,91), sin incremento en la aparición de ACV hemorrágico (RR 0,94, IC 95% 0,68 – 1,30; $p=0,05$)⁴. Un meta-análisis

Artículo recibido en: Enero 2011. Aceptado para publicación en: Abril 2011

Dirigir correspondencia a: Dr. González Rivas Juan Pablo. E-mail: juanpgonzalezr@hotmail.com

más reciente que incluyó 266.973 pacientes muestra una reducción del 12 % en la aparición de ACV con el uso de estatinas; además, también mostró una relación directa entre la reducción de colesterol total y la reducción de aparición de ACV; por cada 1% en la disminución del colesterol total se predice un descenso del RR de 0,8% en la incidencia de ACV⁵.

2. RELACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE COLESTEROL Y EL RIESGO DE TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA

Investigaciones recientes sugieren que las bajas concentraciones plasmáticas de colesterol se relacionan con la transformación hemorrágica de los ACV isquémicos^{6,7}. Un estudio que incluyó 377 pacientes con ACV isquémico agudo, de los cuales, el 19,6% presentó transformación hemorrágica, al categorizar los pacientes de acuerdo al valor del colesterol total y del colesterol de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL), permitió observar que una mayor incidencia de transformación hemorrágica en los cuartiles más bajos de C-LDL y de colesterol total⁶. Igualmente, un segundo estudio señala que las concentraciones bajas de C-LDL aumentan la posibilidad de desarrollar transformación hemorrágica posterior a la trombolisis de ACV isquémicos agudos; este efecto fue independiente del uso de estatinas previo al ingreso⁷.

Contrariamente, en otras investigaciones, el uso de estatinas ha demostrado reducir la severidad de la presentación clínica de los pacientes con ACV, así como la mortalidad a los 90 días de seguimiento⁸; los autores señalan que estos efectos se deben posiblemente a las propiedades neuroprotectoras de las estatinas. A pesar que algunos estudios epidemiológicos señalan la asociación entre el valor de colesterol y riesgo para eventos hemorrágicos, esto no ha podido ser comprobado en estudios controlados²⁻⁴.

3. ESTATINAS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA DE ACV

El estudio SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) fue diseñado para evaluar si el uso de estatinas a dosis alta en pacientes con ACV reciente reduce el riesgo de reaparición del ACV y accidentes isquémicos transitorios (AIT)⁹.

En este estudio prospectivo, aleatorizado y placebo controlado, se incluyeron 4.731 pacientes con ACV de reciente aparición, libres de enfermedad coronaria; se seleccionaron para recibir atorvastatina 80 mg versus placebo. Después de casi 5 años de seguimiento, se demostró una reducción en la subsecuente aparición de ACV fatales y no fatales (Hazard Ratio [HR] 0,84 IC 95% 0,71 – 0,99; p=0,03), con un predominio en la reducción de los ACV fatales en un 43% (HR 0,57 IC 0,35 – 0,95; p=0,03).

En el análisis post hoc se señaló que el beneficio total en la reducción de ACV incluía un aumento significativo en la presencia de eventos hemorrágicos (n= 55 para el grupo de atorvastatina versus n= 33 para placebo) (HR 1,68 IC 95% 1,09 – 2,59; p=0,02). Los análisis de regresión demostraron los siguientes factores de riesgo para la aparición de ACV hemorrágicos (estos factores se observaron tanto en pacientes con estatinas como sin ellas): el haber presentado un ACV hemorrágico al ingreso del estudio (HR 5,65 IC 95% 2,82 – 11,30; p=0,02), el género masculino (HR 1,79 IC 95% 1,13 – 2,84; p=0,01), el incremento en la edad (por cada 10 años aumenta 42% (HR 1,42 IC 95% 1,16 – 1,74; p=0,001), la hipertensión arterial estadio II (JNC 7)¹⁰ en el último control (HR 6,19 IC 95% 1,47 – 26,11; p=0,01)¹¹.

El tratamiento con estatinas aumentó la aparición de ACV hemorrágicos pero a expensas de los eventos no fatales. Los ACV hemorrágicos fatales no mostraron diferencia significativa en ambos grupos (HR 0,95 IC 95% 0,49 – 1,84)¹¹.

Subsiguientes evaluaciones señalaron que la reducción en la reaparición de ACV eran similares en ambos sexos, e independiente del tipo de ACV isquémico causal^{12, 13}.

Un metaanálisis que incluyó cuatro estudios (CARE, LIPID, HPS, SPARCL) evaluó el efecto del uso de estatinas en 8.832 sujetos que presentaron ACV previamente. Esta revisión reportó una reducción global de los ACV en 12% (RR 0,88 IC 95% 0,78 – 0,99) y de 20% para ACV isquémico (RR 0,80 IC 95% 0,70 – 0,92), los ACV hemorrágicos se incrementaron en un 73% (RR 1,73 IC 95% 1,19 – 2,50) con el uso de estatinas. Los autores concluyen que la reducción en la aparición de ACV en prevención secundaria se ve notoriamente opacado por un aumento en el número de eventos hemorrágicos¹⁴. Se considera que las estatinas podrían incrementar el riesgo de ACV hemorrágico debido a su capacidad de bloquear el receptor PAR-1, una proteína asociada a la activación plaquetaria y a la formación de trombina en la hemostasis de la coagulación¹⁵. Como efecto pleiotropico, las estatinas producen regulación en baja de este receptor tanto nivel endotelial como plaquetario, lo cual podría explicar los efectos de este grupo de medicamentos.

Un punto controversial se establece en la necesidad de mantener o eliminar las estatinas en pacientes que hayan presentado ACV hemorrágicos, debido a que su utilización incrementa las posibilidades de un ACV hemorrágico no fatal como segundo evento.

Una publicación reciente que utilizó un marco simulado de decisión, basado en las estadísticas de estudios realizados previamente, sugiere que se debe considerar (la sugerencia del estudio no es reiterativa) el retiro de estatinas en pacientes con ACV hemorrágico, con lo cual, aumenta su calidad y expectativa de vida¹⁶.

El Dr. Goldstein, autor principal del estudio SPARCL, señala ante este estudio que “los análisis de decisiones son limitados por los datos disponibles (...), los resultados de estudios de observación son imperfectos y sujetos a una serie de sesgos y factores de confusión (...) hasta, y a menos que, existan datos contrarios, o que garanticen circunstancias específicas, el uso de estatinas en pacientes con ACV hemorrágico debe ser guiado por el principio de no maleficencia (...)”¹⁷.

4. CONCLUSIONES

Estos resultados contradictorios de márgenes estrechos entre beneficios y agresiones, reitera la necesidad de intervenciones individualizadas de cada paciente. Hasta que se presente una mayor cantidad de estudios, el uso de estatinas posterior a un ACV debe ser manejado con adecuado balance de riesgo beneficio. La terapia con estatinas no se encuentra asociada con ACV hemorrágicos en pacientes sin historia de enfermedad cerebrovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MPPS. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad, Venezuela. 2007.
2. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, Algra A. Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in the General Population: A Systematic Review. *Stroke* 2003;34:2060-2065.
3. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
4. Christopher OR, Ping W, Paul A, Dan P, Edward JM. Statin Therapy in Stroke Prevention: A Meta-analysis Involving 121,000 Patients. *Am J Med* 2008;121:24-33.
5. De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tataschiere A, Marchioli R, . Cholesterol-Lowering Interventions and Stroke. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:198-211.
6. Kim BJ, Lee S-H, Ryu W-S, Kang BS, Kim CK, Yoon B-W. Low Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Increases Hemorrhagic Transformation in Large Artery Atherothrombosis but Not in Cardioembolism. *Stroke* 2009;40:1627-1632.
7. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Starkman S, Villablanca P, Salamon N, Buck B, Ali L, Restrepo L, Vinuela F, Duckwiler G, Jahan R, Razinia T, Ovbiagele B. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. *Neurology* 2007;68:737-742.
8. Elkind MSV, Flint AC, Sciacca RR, Sacco RL. Lipid-lowering agent use at ischemic stroke onset is associated with decreased mortality. *Neurology* 2005;65:253-258.
9. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones, DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JNC 7: Complete Report. Hypertension* 2003;42:1206 - 1252.
11. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A, Hennerici M, Sillesen H, Zivin JA, Welch KM. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008;70:2364-2370.
12. Goldstein LB, Amarenco P, LaMonte M, Gilbert S, Messig M, Callahan A, Hennerici M, Sillesen H, Welch K, Michael A. Relative Effects of Statin Therapy on Stroke and Cardiovascular Events in Men and Women: Secondary Analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study. *Stroke* 2008;39:2444-2448.
13. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, Callahan A, III, Sillesen H, Hennerici MG, Gilbert SR, Amy E, Simunovic L, Zivin JA, Welch K, Michael A. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial by Stroke Subtypes. *Stroke* 2009;40:1405-1409.
14. Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YBWEM. Statin Treatment and the Occurrence of Hemorrhagic Stroke in Patients With a History of Cerebrovascular Disease. *Stroke* 2008;39:497-502.
15. Serebruany VL, Malinin AI, Hennekens CH. Statins Increase Risk of Hemorrhagic Stroke by Inhibition of the PAR-1 Receptor. *Cerebrovas Dis* 2007;24:477-479.
16. Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, Greenberg SM. Statin Use Following Intracerebral Hemorrhage: A Decision Analysis. *Arch Neurol* 2011Published online Jan 10, 2011. doi:10.1001/archneurol.2010.356.
17. Goldstein LB. Statins After Intracerebral Hemorrhage: To Treat or Not to Treat. *Arch Neurol* 2011Published online Jan 10, 2011. doi:10.1001/archneurol.2010.349.

EVALUACIÓN Y ENFOQUE DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE NO DIABÉTICO CON HIPOGLUCEMIA.

Maracelly Mederico¹, Yorgi Rincón¹, Julio Pacheco¹, Yajaira Briceño¹, Mayela Guillén¹, Mariela Paoli¹, Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología (ENDO-MER). Mérida-Venezuela.

Unidad de Endocrinología¹, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida-Venezuela.

RESUMEN

La glucosa es un metabolito esencial para el mantenimiento de la energía celular, constituye la principal fuente de energía para el sistema nervioso central (SNC), el cual consume del 60-80% del total de la glucosa producida por el hígado en un adulto y del 80-100% en el recién nacido. La hipoglucemia resulta de la pérdida del equilibrio entre el aporte y el consumo de glucosa. Puede ser secundaria a la carencia de sustrato, al excesivo consumo periférico de glucosa, a carencias hormonales y/o alteraciones de las diversas vías enzimáticas en el metabolismo de la glucosa, lípidos o aminoácidos. La hipoglucemia es el trastorno metabólico más frecuente en la edad pediátrica y por sus posibles repercusiones sobre el desarrollo del sistema nervioso, constituye una verdadera urgencia. Se define como la concentración de glucosa en sangre venosa inferior a 45 mg/dL en todas las edades, incluido el período neonatal. Las causas de hipoglucemia varían según la edad de presentación y la naturaleza transitoria o permanente de la misma. Dado el impacto de las bajas concentraciones de glucosa plasmática sobre el SNC es relevante el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno. En esta revisión se presenta la etiopatogenia de la hipoglucemia según la edad de presentación, el abordaje diagnóstico y el tratamiento específico para cada una de ellas.

Palabras clave: Hipoglucemia, paciente no diabético, metabolismo.

ABSTRACT

Glucose is an essential metabolite to maintaining cellular energy; it is the main source of energy for the central nervous system (CNS), which consumes 60-80% of the total glucose produced by the liver in an adult and 80-100% in a newborn. Hypoglycemia results from loss of the balance between the supply and the consumption of glucose. It could be secondary to lack of substrate, to excessive consumption of peripheral glucose, to hormonal deficiencies and / or alterations of different enzymatic pathways in the metabolism of glucose, lipids or amino acids. Hypoglycemia is the most common metabolic disorder in children and is a real urgency because of its potential impact on the nervous system development. It is defined as the glucose concentration in venous blood below 45 mg/dL at all ages, including the neonatal period. The causes of hypoglycemia vary according to age of presentation and its transient or permanent nature. Given the impact of low plasma glucose concentrations on the CNS, is relevant to perform an early diagnosis and treatment. This article reviews the pathogenesis of hypoglycemia according to the age of presentation, its diagnostic approach and the specific treatment.

Key words: Hypoglycemia, nondiabetic patient, metabolism.

Rev Venez Endocrinol Metab 2011;9(2):41-53

La glucosa es el metabolito esencial para el mantenimiento de la energía celular, constituye la principal fuente de energía para el sistema nervioso central (SNC), el cual consume del 60-80% del total de la glucosa producida por

el hígado en un adulto y del 80-100% en el recién nacido¹. La concentración plasmática de glucosa fluctúa entre 70 y 130 mg/dL, esto se logra a través de la interrelación entre la insulina, las hormonas contrareguladoras

Artículo recibido en: Febrero 2011. Aceptado para publicación en: Abril 2011

Dirigir correspondencia a: Dra. Maracelly Mederico: maracellymederico@gmail.com

(glucagón, adrenalina, cortisol y hormona de crecimiento) y la ingesta de nutrientes. En caso de déficit de glucosa, los ácidos grasos libres (AGL), el glicerol y los cuerpos cetónicos son la alternativa de sustrato metabólico energético para ser aportado al SNC. El desbalance en la regulación de la glucosa conlleva a daños importantes del SNC (encefalopatía severa) y en ocasiones puede ser el síntoma guía de una enfermedad^{2,3}.

La hipoglucemia es el trastorno metabólico más frecuente en la edad pediátrica y por sus posibles repercusiones sobre el desarrollo del sistema nervioso, constituye una verdadera urgencia⁴. La frecuencia de aparición se relaciona con la edad, siendo relativamente común en el neonato y menos frecuente en lactantes y escolares⁵. En el adulto se asocia principalmente a la diabetes mellitus y al uso de hipoglicemiantes orales. En esta revisión se presenta la etiopatogenia de la hipoglucemia según la edad de presentación, el abordaje diagnóstico y el tratamiento específico para cada una de ellas.

DEFINICIÓN Y SÍNTOMAS DE HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia puede definirse como la concentración de glucosa en sangre en la que el individuo muestra una respuesta anormal causada por el inadecuado aporte de glucosa a un órgano blanco, por ejemplo, el cerebro. Definir con exactitud cuál es la concentración de glucosa que se pueda aplicar de manera general a todos los individuos y que requiera de una intervención no ha sido posible^{2-4,6}; es necesario proponer umbrales de intervención que permitan aportar un margen de seguridad para evitar daño del SNC^{6,7}.

De esta manera, se ha definido hipoglucemia a la situación clínica en la cual los valores de glicemia son inferiores a 55 mg/dL en el adulto y menores de 70 mg/dL en el adulto diabético⁸;

en el recién nacido, Cornblath y cols⁶ definen hipoglucemia cuando los valores de glucosa se encuentran por debajo de 30 mg/dL en el recién nacido a término (RNAT) y menores de 20 mg/dL en el recién nacido pre término (RNPT). Sin embargo, ante las discrepancias entre los diversos autores en cuanto al nivel crítico de tolerancia del cerebro a la hipoglucemia, se ha propuesto definirla con valores plasmáticos de glucosa en sangre venosa inferiores a 45 mg/dL en todas las edades, incluido el período neonatal (a partir de las primeras 24 horas de vida)^{3,9,10}.

Los síntomas glucopénicos pueden agruparse en: adrenérgicos, mioglucopénicos y neuroglucopénicos. Los síntomas adrenérgicos se deben a la secreción de hormonas contra reguladoras y se caracterizan por palpitaciones, temblor, ansiedad, sudoración, náuseas, vómitos y parestesias. Los neuro y mioglucopénicos son derivados de la carencia de energía en el SNC y muscular respectivamente y se describe la presencia de hipotonía, astenia, hipotermia, cefalea, trastornos de la visión, cambios conductuales, disartria, fatiga, confusión, somnolencia, convulsiones, y si se prolonga en el tiempo, coma y muerte^{11,13}.

En recién nacidos y lactantes menores la caracterización clínica de la hipoglucemia es algo bizarra e inespecífica, ya que se puede confundir con síntomas de otras patologías neonatales como: asfixia perinatal, sepsis, hemorragia cerebral y otras alteraciones metabólicas. Entre las manifestaciones clínicas se pueden presentar convulsiones (80%), hipotermia y cianosis (70%), hipotonía, depresión del sensorio, letargia y rechazo al alimento (55-60%), además de apatía, apnea, llanto débil, temblor, irritabilidad y coma³; de allí la necesidad de monitorizar la glicemia en recién nacidos con factores de riesgo para hipoglucemia^{7,11,12,14}.

En el niño mayor y en el adolescente las manifestaciones neuroglucopénicas se observan en el 85% de los casos, las manifestaciones adrenérgicas en el 61% y las mioglucopénicas en el 9% aproximadamente^{3,11}.

De manera general, la condición esencial o imprescindible para el diagnóstico de hipoglucemia es la presencia de la triada de Whipple, la cual comprende la presencia de manifestaciones clínicas sugestivas de hipoglucemia, las bajas concentraciones plasmáticas de glucosa medida con métodos sensibles y precisos y que los signos clínicos se resuelvan una vez que la normoglucemia se haya restablecido^{6,14}.

ETIOPATOGENIA DE LA HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia resulta de la pérdida del equilibrio entre el aporte y el consumo de glucosa. Puede ser secundaria a la carencia de sustrato, al excesivo consumo periférico de glucosa, a carencias hormonales y/o alteraciones de las diversas vías enzimáticas en el metabolismo de la glucosa, lípidos o aminoácidos. Las causas de hipoglucemia varían según la edad de presentación y la naturaleza transitoria o permanente de la misma. A continuación se describen las principales causas de hipoglucemia según el grupo etario y el tratamiento indicado durante el período agudo.

1. Hipoglucemia en edad neonatal

1.1 Hipoglucemia neonatal transitoria.

En los neonatos, la mayoría de las causas de hipoglucemia son transitorias y se presenta desde el nacimiento hasta los primeros 7 días de vida. Las poblaciones de riesgo son aquellos recién nacidos pretérmino (RNPT), recién nacidos de bajo peso (RNBP), recién nacido con hipoxia, hemorragia cerebral, síndrome meníngeo, sepsis, distrés respiratorio, hijos de madre diabética, eritroblastosis fetal y síndrome

de Beckwith-Wiedemann^{2,3}. El tratamiento se basa en la corrección del episodio agudo de hipoglucemia el cual se comentará en un apartado posterior, y su resolución irá paralelo al control del cuadro clínico que la haya desencadenado.

1.1.1.- Prematurez y bajo peso al nacer

La prematurez y/o bajo peso al nacer constituye la principal causa de hipoglucemia en esta etapa de la vida y se debe a una disminución de la producción de glucosa; estos recién nacidos presentan reservas energéticas limitadas junto a un excesivo consumo periférico, sumado a la inmadurez del sistema hipotálamo-hipofisario responsable de la secreción de las hormonas contrareguladoras (cortisol y hormona de crecimiento), lo que determina la presentación de la glucopenia¹⁵.

1.1.2.- Hiperinsulinismo transitorio

El hiperinsulinismo transitorio es la entidad mejor definida en el hijo de madre diabética, pero puede aparecer en cualquier recién nacido enfermo o con presencia de factores de riesgo¹⁶. La hiperglucemia sostenida en la mujer embarazada, ya sea por diabetes gestacional o pregestacional mal controlada, provoca en el feto un cuadro de hiperinsulinismo intrauterino^{10,17}; este hecho condiciona un aumento en la síntesis de los triglicéridos en el tejido adiposo, aumentando el tamaño de las células adiposas, responsable de la macrosomía del recién nacido, constituyendo la característica clínica de mayor relevancia. La hipoglucemia se puede presentar precozmente o durante las primeras 24 horas, debiéndose tratar al niño como un paciente de alto riesgo¹⁸. Estudios experimentales y observaciones clínicas han evidenciado que el hiperinsulinismo fetal es el principal factor de inhibición de la síntesis del surfactante pulmonar en el distrés neonatal que pueden presentar estos neonatos¹⁹.

1.1.3.- Hipoglucemia por distrés neonatal

Los trastornos neonatales que cursan con

estrés intenso pueden ocasionar hipoglucemia secundaria al aumento del consumo de glucosa. La septicemia y la asfixia perinatal son las entidades más frecuentes en este grupo. En los niños portadores de cardiopatía cianógena, tanto la taquipnea como la taquicardia pueden de modo significativo incrementar las demandas metabólicas de estos neonatos, que por se tienen una baja reserva de glucógeno, lo que ocasiona un desbalance energético que se traduce en hipoglucemia. La eritroblastosis fetal es una enfermedad que puede asociarse a hipoglucemia, a través de mecanismos hasta ahora desconocidos, sin embargo el tratamiento de apoyo con glucosa debe ser aplicado mientras sea necesario; los estudios anatómicos de tejido pancreático muestran hiperplasia e hipertrofia de los islotes²⁰.

1.2 Hipoglucemia neonatal persistente

La hipoglucemia persistente en el periodo neonatal y en lactantes menores es causada por un grupo de trastornos con diferentes formas de presentación. Entre las causas se describen los defectos de los canales de potasio o enzimas relacionadas con el metabolismo de las células β del páncreas, adenoma de células β , síndrome de Beckwith-Wiedemann las cuales tienen como denominador común el hiperinsulinismo. Otras patologías son el hipopituitarismo muchas veces asociadas a defectos de la línea media y finalmente enfermedades metabólicas donde se incluyen las glucogenosis hepáticas y los errores innatos del metabolismo¹¹.

1.2.1.- Hiperinsulinismo congénito

El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente del consumo excesivo o utilización inapropiada de glucosa en el neonato²⁰. Ésta se debe a diferentes causas, con presentación clínica similar, ya que la base fisiopatológica la constituye una disregulación en la secreción de insulina. Las entidades relacionadas son la nesidioblastia, la hiperplasia de células beta

en su forma focal y difusa, las formas mixtas y el insulinoma; igualmente se describen aquellas debidas a disfunción del canal de sulfonilureas (SUR) o por defecto enzimático (glucoquinasa, Glutamato deshidrogenasa y Deshidrogenasa L-3 hidroxiacil CoA de cadena corta), además de los síndromes asociados como el Síndrome de Beckwith-Widemann, Síndrome de Perlman y Síndrome de Sotos^{1,10,21,22}.

Clínicamente el paciente se presenta como un niño macrosómico, dado el estímulo trófico de la insulina sobre el tejido adiposo, asociado a cuadros de hipoglucemia en ayunas y postprandial con hiperinsulinemia. Para realizar las determinaciones bioquímicas, las muestras de sangre deben ser tomadas durante el episodio de hipoglucemia, en caso de no lograrse, está indicado el test de ayuno de 4-6 horas. El diagnóstico suele ser claro, sobre todo basándose en la gravedad de la hipoglucemia que ocurre dentro de las primeras 72 horas después del nacimiento. Entre los criterios bioquímicos que caracterizan esta entidad se encuentran: hipoglucemia sin cetosis, el cociente glicemia/insulina <3 (valor normal >5), el cortisol alto y la hormona de crecimiento (GH) normal/alto, el β -hidroxibutirato, los triglicéridos (Tg) y los ácidos grasos libres (AGL) en plasma disminuidos (lipólisis inhibida), alaninemia disminuida (neoglucogénesis inhibida). Si es necesario se puede realizar la prueba de glucagón que resultará respuesta positiva a la administración de 0,5 mg de glucagón intramuscular o subcutánea, esto es, una elevación de la glicemia >30 mg/dL³. Las técnicas de imagen (tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear) ayudan a identificar adenomas pancreáticos productores de insulina^{23,24}.

Estos pacientes van a requerir altas tasas de infusión de dextrosa intravenosa (>10 mg/Kg/min) para mantener niveles de glucosa en sangre en rangos mayores a 55 mg/dL. El

tratamiento de esta entidad se basa en el aporte intermitente de glucosa durante las horas del día y el aporte continuo durante la noche.

Desde el punto de vista de la terapia farmacológica, el medicamento de elección es el diazóxido a dosis de 10-20 mg/kg/día. Los antagonistas de los canales de calcio, como la nifedipina también han sido empleados a dosis de 0,7-2,5 mg/kg/día; los análogos de somatostatina (Octreotide®) disminuyen la traslocación intracelular de iones calcio, por tanto inhiben la movilización de los gránulos de insulina, así como la liberación de ésta impidiendo la hipoglucemia; se usa a dosis de 5 µg/kg cada 6 a 8 horas^{20,23}. La diferenciación histológica del hiperinsulinismo congénito es de importancia en el momento de decidir el tratamiento quirúrgico. Pacientes con formas focales de hiperinsulinismo focal requieren pancreatectomía parcial, mientras que aquellos con formas difusas requieren pancreatectomía casi total^{25,26}.

1.2.2.- Déficit de las hormonas de contra regulación: Cortisol, GH y/o Hormona adrenocorticotropa (ACTH)

El hipopituitarismo es la segunda causa endocrinológica, en orden de frecuencia, de la hipoglucemia neonatal. Se presenta muy precozmente, en la primera o segunda hora de vida y se debe al déficit de cortisol por deficiencia de ACTH y de GH¹⁸. La etiología del hipopituitarismo en ocasiones es idiopática y en otras obedece a defectos anatómicos de la línea media que cursan con aplasia y/o hipoplasia hipofisaria, acompañándose o no de neurohipófisis ectópica e interrupción del tallo hipofisario; también se ha relacionado con lúes congénito. En casos de un déficit múltiple adenohipofisario, con disminución de GH, ACTH, hormona luetinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), que ocurra en etapas tempranas del desarrollo, la presencia de micropene con crisis hipoglucémicas sugieren

de inmediato el diagnóstico. La hipoglucemia es un síntoma frecuente en el déficit combinado de GH y ACTH, pudiendo manifestarse como una crisis convulsiva^{1,27}.

En el déficit aislado de GH, la hipoglucemia es poco común (menos del 20%) presentándose los síntomas más frecuentemente en el periodo neonatal y en niños delgados menores de 4 años de edad^{27,28}. Tanto la hipoglucemia asociada con déficit aislado de ACTH como la insuficiencia suprarrenal primaria son infrecuentes y puede ser precipitada por una infección intercurrente¹⁶.

El diagnóstico se realiza a través de la evaluación de la concentración sérica de cortisol y GH durante un episodio de hipoglucemia; de forma característica, ambas hormonas se encuentran disminuidas, el cociente glicemia/insulinemia es normal y los Tg y AGL están elevados, reflejo de que la lipólisis se mantiene. La alanina en sangre está baja por disminución de la proteólisis muscular con la consiguiente inhibición de la gluconeogénesis²³. La facilidad de su control con un aporte enteral o parenteral de hidratos de carbono conlleva a que muchas veces se catalogue como transitoria y el diagnóstico se haga tardíamente. En la ecografía abdominal se pueden observar glándulas suprarrenales pequeñas por falta de estímulo de la ACTH en el período intrauterino. El tratamiento se basa en la sustitución de los déficits hormonales específicos²⁷.

1.2.3.- Enfermedades por depósito de glucógeno

Las glucogenosis constituyen un conjunto de enfermedades hereditarias en las que existe una alteración en el metabolismo y almacenamiento del glucógeno con disminución de la producción hepática de glucosa. Se han descrito hasta 13 variantes habiéndose demostrado déficits enzimáticos del metabolismo del glucógeno tanto a nivel hepático como muscular. Existen formas que

afectan fundamentalmente el metabolismo del glucógeno hepático (0, I, III, IV, VI, IX, XI y XII) y otras al glucógeno muscular (II,III, V,VII, VIII y X) siendo algunas de ellas mixtas (III)²⁹. Las glucogenosis se heredan con carácter autosómico recesivo o ligadas al cromosoma X (Tipo IX) conociéndose actualmente algunas mutaciones responsables de las diversas formas clínicas. De esta manera se describen las glucogenosis que cursan con hepatomegalia e hipoglucemia y glucogenosis musculares con debilidad muscular en grados variables^{11,29,30}.

1.2.3a.-Glucogenosis hepáticas hipoglucémicas

El defecto de depósito tipo I (Enfermedad de Von Gierke) es el prototipo de enfermedad por acumulación de glucógeno¹. La glucogenosis I es debida al déficit de la enzima glucosa 6 fosfatasa, enzima crucial para la glucogenólisis, por lo que se crea una situación de dependencia total del aporte exógeno de glucosa produciendo una marcada hipoglucemia postabsortiva^{8,29,30}. La hipoglucemia es una de las principales manifestaciones clínicas, estando presente ya en el periodo neonatal inmediato y son frecuentes ante cualquier situación de ayuno mínimamente prolongado (3-4 horas); cursa además con hipertrigliceridemia, hiperuricemia, acidosis láctica y aumento de la alanina debido a la activación de los sistemas contrarreguladores³⁰.

En las glucogenosis tipo III (déficit de la enzima desramificante) y tipo IV (déficit de la enzima ramificante) la hipoglucemia es menos marcada y aparece tras periodos más prolongados de ayuno (8-12 horas) siendo la hepatomegalia el hallazgo clínico más frecuente. La hipoglucemia es menos frecuente en las enfermedades tipo VI (déficit de la fosforilasa hepática) y en la tipo IX (déficit de la enzima fosforilasa quinasa), en las que se observa hipertrigliceridemia y cetosis; no se produce acidosis láctica ni hiperuricemia lo que facilita el diagnóstico diferencial con la glucogenosis tipo I. La hepatomegalia, secundaria al almacenamiento de glucógeno

es un hallazgo constante y se agrava con la evolución de la enfermedad hasta llegar a la insuficiencia hepática terminal, excepto en la tipo IX. La aparición de adenomas hepáticos e incluso adenocarcinomas se observa en los tipos I, III y VI²⁹.

1.2.3b.- Glucogenosis musculares

La glucogenosis tipo V o enfermedad de McArdle es una enfermedad metabólica rara, causada por el déficit congénito de la enzima fosforilasa del músculo esquelético, siendo normal la actividad de dicha enzima en hígado y músculo liso. Existe un aumento leve del glucógeno muscular, suele comenzar en la juventud, a partir de los 20 años, aunque algunos pacientes refieren mala tolerancia al ejercicio desde la infancia. Clínicamente presenta varios grados de afectación muscular dados por fatiga muscular muy leve, debilidad progresiva de inicio muy tardío (mayor a 50 años) ó miopatía infantil fatal en los primeros meses por problemas respiratorios.

La glucogenosis tipo VII o enfermedad de Tarui se debe al déficit de la enzima fosfofructoquinasa, la clínica puede ser muy similar a la glucogenosis tipo VII y al igual que ésta, se caracteriza por debilidad y calambres temporales del músculo esquelético durante el ejercicio; el desarrollo mental es normal²⁹. La glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe se debe al defecto de la $\alpha(1-4)$ glucosidasa ácida lisosómica, también denominada maltasa ácida; el glucógeno aparece almacenado en lisosomas; en los niños se caracteriza por producir insuficiencia cardíaca por acumulación del glucógeno en el músculo cardíaco causando cardiomegalia; en los adultos el acumulo es mayor en el músculo esquelético^{30,31}. Las glucogenosis tipo III y VI pueden cursar con miopatía (con aumento leve de la creatinaquinasa que refleja la glucogenosis muscular) y la III con miocardiopatía¹.

El diagnóstico de glucogenólisis se basa en la determinación del cociente glicemia/insulinemia el cual es normal (superior a 5) y en la elevación de la alanina, los Tg y los AGL debido a que tanto la neoglucogénesis como la lipólisis se mantienen. El β -hidroxibutirato está normal o ligeramente elevado en las glucogenosis tipo I, y muy elevado en los otros tipos de glucogenosis hepáticas debido a su mayor formación para ser utilizado como sustrato energético^{3,19}. Además de forma característica se presenta acidosis láctica en la glucogenosis tipo I. El diagnóstico etiológico requiere la determinación de la actividad enzimática específica en el hígado (glucogenosis tipo I, III, IV, IX), en el leucocito o los glóbulos rojos^{3,31,32}.

El tratamiento consiste en evitar situaciones de ayuno prolongado, particularmente en la tipo I. Se recomienda mantener la lactancia o aporte de alimento a intervalos frecuentes durante las horas de vigilia (cada 2-4 horas) y la administración en el momento de acostarse de una dosis de almidón de maíz crudo. Durante las horas nocturnas, el aporte enteral de glucosa debe mantenerse entre 6 – 10 mg/kg de peso/minuto. Un aporte continuo de glucosa inhibe la gluconeogénesis, condicionando una evolución más tardía de la enfermedad y un crecimiento normal de estos niños. En caso de insuficiencia hepática con presencia de adenomas, el trasplante hepático está indicado^{29,31}.

1.2.4.- Defectos en la oxidación de ácidos grasos y trastornos en la cetogénesis

1.2.4a.- Hipoglucemia hipocetósica

Se debe a un defecto en la movilización o metabolismo de los ácidos grasos en el tejido adiposo (lipólisis) y su transporte a otros tejidos, incluidos el hígado, el músculo cardíaco y esquelético en estados de ayuno. Se describen como causas de hipoglucemia hipocetósica, los defectos en el ciclo de la carnitina (transporte

de carnitina, déficit de la carnitina palmitoil transferasa hepática I y/o II), defectos en la oxidación de los ácidos grasos (déficit en las enzimas acilCoA deshidrogenasa de cadena larga, media o corta), varios defectos en la cadena de transporte de electrones o en la cetogénesis (déficit de la HMG-CoA liasa, HMG-CoA sintetasa) con disminución de la oxidación de los ácidos grasos y cuyo resultado final es la hipoglucemia postabsortiva hipocetonémica^{1,33,34}.

El niño afectado de un trastorno de la oxidación de los ácidos grasos presenta de forma característica hipoglucemia hipocetósica la cual se resuelve rápidamente con la administración de glucosa intravenosa. Algunos presentan síndrome de Reye y todos tienen un riesgo elevado de muerte súbita, presumiblemente de causa cardíaca¹.

El diagnóstico de un defecto específico en la oxidación de los ácidos grasos se realiza estudiando los perfiles de acilcarnitina en sangre durante el estrés metabólico agudo, los cuales se encuentran bajos. El cociente glicemia/insulinemia es normal, tanto el cortisol como la GH están elevados; en cambio, el β -hidroxibutirato está disminuido. Además la alaninemia está elevada y la neoglucogénesis está conservada. El ácido láctico es normal o ligeramente elevado. El perfil de ácidos orgánicos en orina está alterado con disminución de los ácidos dicarboxílicos^{1,3}. Cabe resaltar que cualquier trastorno de la oxidación de los ácidos grasos en el feto repercute también en la madre manifestándose como hígado graso y en otros casos con un síndrome HELLP (hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y disminución del número de plaquetas)³⁴.

El tratamiento de la hipoglucemia hipocetósica se basa en un régimen dietético de alta energía que incorpore triglicéridos de cadena media lo cual ayudará a reducir los efectos adversos como consecuencia de la acumulación de

metabolitos intermediarios de la oxidación de los ácidos grasos³⁵.

1.2.5.- Alteración del metabolismo de las proteínas

El déficit de las enzimas implicadas en el metabolismo de las proteínas que pueden causar hipoglucemia postabsortiva son las que afectan al complejo deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada, que es la base de la cetoaciduria de cadena ramificada (Enfermedad de Arce). Las concentraciones de leucina, isoleucina y valina en plasma y orina son elevadas, particularmente la primera. La fisiopatología de la hipoglucemia no está clara del todo, aunque se debe a un defecto de la neoglucogénesis³⁶. Clínicamente los pacientes con Enfermedad de Arce presentan cetoacidosis, trastornos neurológicos y del desarrollo con diferentes grados de retraso mental. El tratamiento precoz tiene como objetivo inhibir la enfermedad aguda y lograr un adecuado crecimiento y desarrollo, y se basa en la restricción de la ingesta proteica mediante el uso de fórmulas lácteas libres de aminoácidos de cadenas ramificadas (valina, leucina e isoleucina) y la administración de altas dosis de tiamina. En la fase aguda de la enfermedad, el 40-50% del total de energía aportada debe ser en forma de lípidos parenterales y se debe realizar un manejo cuidadoso de la administración de líquidos y corrección de los trastornos hidroelectrolíticos que se presenten³⁷.

2. Hipoglucemia en escolares y adolescentes

En los lactantes mayores, preescolares y escolares, la hipoglucemia cetósica es la causa más frecuente de hipoglucemia¹¹. A partir de los 8 años y en los adolescentes, la presentación de crisis de hipoglucemia, sin falla hepática aguda o intoxicaciones y en especial si las crisis son repetitivas, son con mucha probabilidad secundarias a un adenoma pancreático³.

2.1.- Hipoglucemia cetósica

Afecta principalmente a niños entre los 2 y 5 años de edad, que a menudo tienen el antecedente de bajo peso neonatal y se resuelve espontáneamente entre los 7 y 8 años. Suelen ser niños con poca masa corporal, malos comedores, en los que la hipoglucemia aparece al aumentar las horas de ayuno, ya sea en condiciones basales o por enfermedad concomitante. Los episodios suelen ser esporádicos o recurrentes. La hipoglucemia va acompañada de un aumento de cuerpos cetónicos en orina y sangre, elevación de los AGL y disminución de la insulina y la alanina.

La disminución de esta última representa un freno de la neoglucogénesis dado el déficit de sustrato. Su diagnóstico es de exclusión, pues existen muchas otras causas de hipoglucemia que cursan con cetosis (glucogenosis, déficit hormonal contraregulador, alteración de la B-oxidación, etc). El tratamiento se basa en el aporte fraccionado de alimentos, promoviendo el uso de carbohidratos de absorción lenta y disminución de los períodos de ayuno³.

2.2.- Enfermedades hepáticas, síndrome de Reye, intoxicación por etanol y fármacos

Todas estas entidades tienen en común la presencia de hipoglucemia en ayuno; se deben a una alteración de la glucogenólisis y neoglucogénesis. El síndrome de Reye típicamente se presenta posterior a una infección viral por varicela e influenza; se caracteriza por vómitos recurrentes, alteración del nivel de consciencia, hipoglucemia que resulta de alteraciones en la neoglucogénesis; se acompaña de niveles elevados de amonio y AGL sugestivo de alteración en la ureagénesis y oxidación de los ácidos grasos. En la intoxicación por etanol, la inhibición de la neoglucogénesis ocurre tras la depleción de los niveles de dinucleótido de adenosina (NAD) por parte de la enzima alcohol deshidrogenasa; el

NAD representa un cofactor esencial para la vía neoglucogénica. También se ha observado que el etanol inhibe la respuesta del cortisol y GH a la hipoglucemia. El tratamiento es de soporte, pues al resolverse el factor desencadenante se corrigen los episodios de hipoglucemia^{1,27}.

2.3.- Tumores de células B pancreáticas (Insulinomas)

Los insulinomas son la causa más frecuente de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno en los adultos y con menos frecuencia en niños escolares y adolescentes. Se presenta 1 caso/250.000 pacientes-año. Pueden ser esporádicos o familiares (asociados a neoplasia endocrina múltiple tipo 1)³⁸. La mayoría son de pequeño tamaño (< 2cm), por lo que la negatividad de las imágenes no excluye el tumor (TC/RMN). Otras técnicas diagnósticas incluyen: gammagrafía para el receptor de somatostatina, inyecciones selectivas pancreáticas arteriales de calcio, tomografía por emisión de positrones (PET). Los insulinomas se encuentran casi invariablemente en el páncreas y debido al pequeño tamaño rara vez presentan manifestaciones clínicas por efecto de masa. El hiperinsulinismo en la circulación hepatoportal conlleva a tasas bajas de producción de glucosa en relación a la utilización de glucosa y por tanto, una hipoglucemia postabsortiva. El diagnóstico se basa en los siguientes criterios bioquímicos: hipoglucemia sin cetosis, el cociente glicemia/insulina <3 (valor normal > 5), el cortisol alto y la hormona de crecimiento (GH) normal/alta, el β -hidroxibutirato, los triglicéridos (Tg) y los ácidos grasos libres (AGL) en plasma disminuidos³⁹. La resección quirúrgica es realmente curativa. El tratamiento médico se realiza a base de diazóxido y en ocasiones análogos de somatostatina³³.

2.4.- Hipoglucemia reactiva

Ocurre exclusivamente tras la comida, de forma

característica durante las primeras 4 horas de la ingesta del alimento. Puede producirse en personas que han sido sometidas a una cirugía gástrica que da lugar a un rápido paso de la comida ingerida al intestino delgado. Se cree que es consecuencia de una hiperinsulinemia marcada precoz, producida por incrementos rápidos de la glucemia y por un aumento de la secreción del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) unido a la supresión de glucagón. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas asociada a cifras de glicemia bajas en la prueba de tolerancia a la glucosa de 4 horas. Se recomienda como parte del tratamiento, una dieta baja en hidratos de carbono y rica en proteínas. También suele aconsejarse la ingesta frecuente y evitar azúcares de molécula simple. La administración de un inhibidor de la α -glucosidasa para retrasar la digestión de los hidratos de carbono es un tratamiento teóricamente atractivo⁴⁰.

2.5.- Tumores de células no B

La mayoría de estos tumores son grandes masas intraabdominales, retroperitoneales, o los tumores intratorácicos mesenquimales que tienen clásicamente un crecimiento lento, pero que sin embargo son de etiología maligna. Los tumores epiteliales que producen hipoglucemia incluyen hepatomas, carcinomas gástricos o suprarrenales y tumores carcinoides. La producción excesiva del factor de crecimiento similar a la insulina tipo II (IGF-II), específicamente una forma incompletamente procesada (big IGF-II), es la causa de la hipoglucemia en la mayoría de los pacientes. Los niveles de insulina, péptido C y proinsulina están bajos. La secreción de GH está suprimida presumiblemente por retroalimentación negativa producida por el IGF-II. Por tanto los niveles de IGF-I son bajos. Se ha descrito que el tratamiento con glucocorticoides pudiera mejorar la hipoglucemia³³.

3. Hipoglucemia en el adulto

En el adulto se describen como causas principales de hipoglucemia las ya mencionadas para el grupo etario de escolares y adolescentes, sin mostrar mayores variaciones en su presentación clínica y por tanto el diagnóstico y tratamiento es similar. Sin embargo, el diagnóstico para insulinomas en el adulto se basa en los criterios de la Clínica Mayo: glucosa en ayunas <55 mg/dL, insulina plasmática >3 μ UI/mL, concentraciones de péptido C >0,2 nmol/L y proinsulina >5 pmol/L³³.

TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA AGUDA

Neonatos, lactantes y escolares: Un episodio de hipoglucemia sintomática se considera una urgencia y requiere un tratamiento enérgico y rápido que revierta esta situación⁴¹. No sólo se debe tratar de restablecer la euglucemia, sino prevenir recurrencias y si es posible, corregir la causa subyacente. Aquellos pacientes sintomáticos con concentraciones de glucosa por debajo del nivel adecuado que permita el correcto funcionamiento del SNC, requieren de un rápido incremento de los niveles plasmáticos de glucemia⁷.

El tratamiento de la fase aguda de la hipoglucemia en niños, consiste en la administración por vía intravenosa (VIV) de un bolo de solución de dextrosa al 10%, a dosis de 200 mg/kg/dosis ó 2 cc/kg/dosis de una forma lenta, a un ritmo de 2-3cc por minuto. Posteriormente debe realizarse un control de glucemia capilar en un máximo de 30 minutos. En caso de no haberse corregido el valor de la glucemia y persistir la sintomatología, se puede repetir el bolo de suero glucosado^{7,17}. No se recomienda exceder 2 bolos de corrección, ni soluciones de glucosa al 30% ó 50% pues la tasa de entrada de glucosa en esas circunstancias excede la captación, lo cual provoca una "hipoglucemia de rebote" al estimular la secreción de insulina y al inhibir la secreción de glucagón^{11,41}.

A continuación, debe indicarse una infusión de dextrosa continua, que asegure las necesidades de glucosa en mg/kg/minuto, de acuerdo a la edad del niño. En general corresponde a un ritmo de perfusión de 7 a 9 mg/kg/min durante el primer año de vida, de 6 a 7 mg/kg/min entre 2 y 6 años, de 5 a 6 mg/kg/min entre 7 y 14 años, entre 4 a 5 mg/kg/min entre los 15 y 18 años y entre 2 a 4 mg/kg/min posteriormente.

Durante la fase inicial del tratamiento, la glucemia debe ser monitorizada cada 30-60 minutos, ajustando el ritmo de perfusión según el resultado, hasta mantener un estado de normoglucemia estable. Posteriormente, se deben hacer controles cada 2-4 horas. En aquellos pacientes que a pesar de recibir aportes elevados de glucosa por vía periférica (hasta 15 mg/kg/min) no recuperan la euglucemia, se debe iniciar tratamiento con corticoides (hidrocortisona: 5-10 mg/kg/día dividido en 2 ó 3 dosis)⁷.

El glucagón promueve la glucogenólisis neonatal temprana y también estimula la neoglucogénesis y la cetogénesis⁷ y se considera otra alternativa de tratamiento ante un episodio de hipoglucemia aguda a dosis de 0,3 mg/Kg/dosis VIV, intramuscular o subcutánea²⁰.

La hipoglucemia moderada asintomática debe ser tratada primero ajustando las características de la alimentación enteral. Si esta estrategia fracasa, debe instituirse la terapia intravenosa. Se recomienda, si la tolerancia es adecuada, aumentar progresivamente el volumen de la leche como primera estrategia¹⁰. Aunque la solución de dextrosa por vía oral ha sido recomendada para este propósito, se prefiere el aporte de leche, pues puede llegar a contener el doble de la energía del equivalente de dextrosa al 10%, además, el componente graso es beneficioso pues promueve la cetogénesis y reduce la captación de glucosa periférica^{2,4,7,41}.

Tratamiento de la hipoglucemia en el adulto: El tratamiento oral resulta adecuado si el paciente no tiene compromiso neurológico. Una dosis razonable es la de 20 gr de glucosa.

Si el paciente cursa con neuroglucopenia es necesario el tratamiento parenteral. Se debe administrar un bolo de 25 gr de dextrosa al 5 ó al 10% (que equivale a 500 cc ó 250 cc respectivamente), a un ritmo de perfusión que no supere los 30 minutos, seguido de una infusión inicial de dextrosa al 10% a 2 mg/kg/min o 10 gr/hora. Si el tratamiento intravenoso no es posible se puede recurrir al uso de glucagón 1mg, vía intramuscular o subcutáneo³³.

Una vez superado el episodio agudo, el tratamiento a largo plazo depende de la etiología de la hipoglucemia. Siempre que sea posible, el objetivo fundamental es prevenir la aparición de nuevos episodios mediante las medidas dietéticas y terapéuticas indicadas en cada paciente, evitando ayunos prolongados y situaciones de catabolismo aumentado que pongan en peligro la homeostasis de la glucosa.

CONCLUSIÓN:

La hipoglucemia es la manifestación de un grupo importante de enfermedades específicas,

que puede producir daño cerebral con secuelas limitantes para la vida de la persona, e inclusive producir la muerte. Es considerada una urgencia médica, principalmente durante las edades más tempranas, etapa neonatal y lactante. Se debe diagnosticar y administrar tratamiento rápidamente para minimizar las complicaciones y estabilizar al paciente, y posteriormente, iniciar los estudios específicos, considerando para ello, las causas más frecuentes de acuerdo a la edad del sujeto, y las manifestaciones clínicas y paraclínicas orientadoras de patologías definidas.

Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).

Yajaira Zerpa, Roald Gómez, Andrés Bermúdez, Lilia Uzcátegui, Elsy Velázquez, Isabel Benítez, Marly Vielma, Jenny Rivera, Sonia Araujo, Alba Salas, Marjorie Villalobos, María Alejandra Vergel, Darling Dávila, Yuraima Villarreal, Miguel Sánchez, Marcos Lima, Jueida Askhul, Magda Luna, Víctor Gil, José Zerpa, Miguel Aguirre, Yanire Mejía, Gabriela Arata-Bellarbarba.

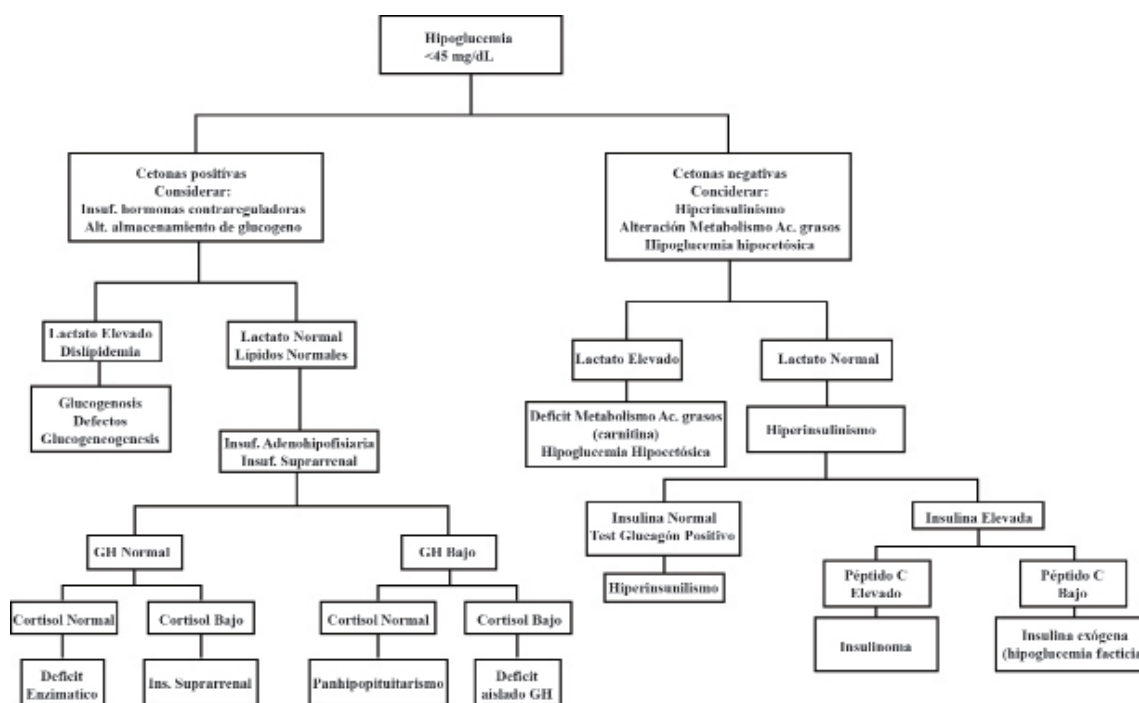


Figura 1. Algoritmo Diagnóstico de Hipoglucemia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Lonlay P, Giurgea I, Touati G, Saudubray JM. Neonatal hypoglycaemia: aetiologies. *Semin Neonatol* 2004;9:49-58.
2. Achoki R, Opiyo N, English M. Mini-review: Management of hypoglycaemia in children aged 0–59 months. *J Trop Pediatr* 2010;56:227-234.
3. Riaño I, Suarez JI. Protocolos de endocrinometabolismo: hipoglicemia. *Bol Pediatr* 2006;46:69-75.
4. Aziz K, Dancey P. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health* 2004;9:723-9
5. Kayiran S M, Gürakan B. Screening of blood glucose levels in healthy neonates *Singapore Med J* 2010; 51: 853-855
6. Cornblath M, Hawdon J, Williams A, Aynsley-Green A, Ward-Platt M, Schwartz R, Kalhan S. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000;105:1141-1145.
7. Deshpande S, Ward M. The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:351-361.
8. Childs B, Clark N, Cox D, Cryer P. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. A report from the american diabetes association workgroup on hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28:1245-1249.
9. Zijlmans W, van Kempen A, Serliec M, Sauerweinc H. Glucose metabolism in children: influence of age, fasting, and infectious diseases. *Metab Clin Experimen* 2009;58:1356-1365.
10. Straussman S, Levitsky L. Neonatal hypoglycemia. *Endocrinol Diabetes Obes* .2010;17:20–24.
11. Aránguiz C, Trujillo O., Reyes M., Emergencias endocrinas en pediatría: diagnóstico y manejo. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1371-1380.
12. Cryer P, Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest*. 2007;117:868–870.
13. Rozance P, Hay W. Describing hypoglycemia - definition or operational threshold?. *Early Hum Dev*. 2010 May ; 86: 275–280.
14. Wight N, Marinelli K, And The Academy Of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. Abm clinical protocol #1: guidelines for glucose monitoring and treatment of hypoglycemia in breastfed neonates. *Breastfeed Med* 2006;1: 178-184
15. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011;127:575-9.
16. Garcia L, Dorantes L, Garibay N. Hipoglucemia. Hospital Infantil de México. Urgencias en pediatría. Quinta edición.2002.
17. Chessex P, Schafer K,Thiessen P, Newborn Guideline 5 Neonatal Hypoglycemia. *British Columbia Reproductive Care Program* 2003: 1-7.
18. Gussinyé M, Torán N, Carrascosa A. Metabolismo de los hidratos de carbono. En: Carrascosa A, Rodriguez F.Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Segunda Edición. Tomo 2. Editorial Doyma. Barcelona 2000;1183-1202.
19. Canadian Paediatric Society. Screening guideline for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health* 2004;9:723-729.
20. Luzuriaga C, Guerra J, Pérez G. Hipoglucemia. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica 4º Edición. Mc Graw Hill. Madrid2009;732-740.
21. Camberos M, Ardenur J, Cresto J. Hipoglucemia. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica Pombo 3º Edición. Mc Graw hill. Madrid 2002. 834-841.
22. Palladino A, Stanley Ch.The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 171–178.
23. Gómez A, González J, Potau N. Diagnóstico diferencial de las hipoglicemias. *Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica* 2002. www.seep.es/privado/download.asp?url=consenso/cap21.pdf. Accesado en Mayo 2011.
24. Ismail D, Hussain K. Role of 18F-DOPA PET/CT imaging in congenital hyperinsulinism. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11:165– 169.
25. Kapoor R, James C, Hussain, K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nature Clin Pract* 2009;5:101-112.
26. Pierro A, Nah S. Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *Sem Pediatr Surg* 2011;20:50-53.
27. Ferrández A, Ferrández . Deficiencias hormonales e hipoglucemias. *An Esp Pediatr* 2000; 52 :17-20.
28. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, Langkamp M, Weber K, and Franz A, Diagnosis of Neonatal Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95:2219–2226.
29. Ozen H. Glycogen storage diseases: New perspectives. *World J Gastroenterol* 2007; 14;13: 2541-2553.
30. Koeberl D, Kishnani P, Chen Y.Glycogen storage disease types I and II: Treatment updates. *J Inheret Metab Dis*. 2007;30:159–164.
31. Schoser B,Hill V, Raben N. Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II (GSDII)/Pompe

- disease. *Neurotherapeutics*. 2008; 5:569–578.
32. Mayatepek E. Inborn errors of carbohydrate metabolism. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:607-618.
 33. Cryer P, Axelrod L, Grossman A. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709-728.
 34. Cryer P. Homeostasis de la glucose e hipoglicemia. En: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen P. Williams Tratado de Endocrinología. 11ª Edición. Elsevier España 2009; 1519-1550.
 35. Walter J. Tolerance to fast: rational and practical evaluation in children with hypoketonaemia. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:214-217.
 36. Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Neonatología. *Protocolos de Neonatología*. 2ª edición. AEP. Madrid 2008; 159-167
 37. Hiroshi M, Misao O, Fumio E. Markers associated with inborn errors of metabolism of branched-chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people: an implication from clinical and molecular investigations on maple syrup urine disease. *J Nutr* 2005;135: 1565S–1570S.
 38. Waleed J, Iyad S, Fatena A, Rasha D, Hussam H, Maher S, Rula G. Brief report malignant insulinoma in a child. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55:1423–1426.
 39. Kapoor R, Flanagan S, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 2009;94:450–457.
 40. Peter S. Acarbose and idiopathic reactive hypoglycemia. *Horm Res* 2003;60:166-167.
 41. Williams A. Hipoglucemia del recién nacido. Organización Pan Americana de la Salud
 42. Organización Mundial de la Salud. <http://www.paho.org/spanish/Hcp/HCT/doc147.pdf>. Accesado en Febrero 2011.

LDL PEQUEÑA Y DENSA EN ADULTOS Y SU RELACION CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR TRADICIONALES

Valerie Castillo¹, Francys Colina¹, Emilia Barrios^{1,2}, Milagros Espinoza^{1,3}, Ulises Leal^{4,5}, Nelina Ruiz^{6,7}.

Departamento de Investigación y Desarrollo Profesional. Escuela de Bioanálisis¹. Instituto de Biología Molecular de Parásitos (Instituto BioMolP)². Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC)³. Unidad de Atención Médico Integral de la Universidad de Carabobo (UAMI)⁴. Ambulatorio Urbano Tipo II San Diego, Fundación Instituto Carabobeño para la Salud (INSALUD) del Estado Carabobo⁵. Dpto. de Morfofisiopatología. Escuela de Bioanálisis. Universidad de Carabobo⁶. Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT). Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo⁷. Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Establecer la presencia de lipoproteína de baja densidad pequeña y densa (LDLpd) en suero y su relación con factores de riesgo cardiovascular tradicionales en adultos.

Métodos: Se estudiaron 78 mujeres y 73 hombres con promedio de edad de 39,9±14,9 años (rango: 20-84 años), los cuales asistieron a un centro de salud del Edo. Carabobo, Venezuela. Se registró hábito tabáquico, presión arterial y medidas antropométricas. Se obtuvo muestra de sangre en ayunas en la que se cuantificó colesterol total y fraccionado y triglicéridos mediante métodos enzimáticos-colorimétricos y se detectó LDLpd a través de electroforesis en gel de poliacrilamida en gradiente. El consumo de alcohol y su patrón de ingesta se registró mediante el Test de Identificación de Desórdenes del Uso del Alcohol (AUDIT).

Resultados: Se detectó LDLpd en 45,7% de los individuos, siendo más frecuente en las mujeres que en los hombres (57,7% vs. 32,9%). La presencia de LDLpd se asoció significativamente con el aumento de la edad, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos así como con la disminución de HDL colesterol. La presencia de LDLpd fue más frecuente entre los fumadores, hipertensos y aquellos individuos que consumieron alcohol en mayor cantidad y frecuencia. La presencia de LDLpd en suero fue predicha significativamente por la edad y los niveles de triglicéridos y HDL colesterol.

Conclusiones: En este estudio, la presencia de LDLpd en suero fue frecuente en los individuos estudiados y se encontró relacionada con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales evaluados.

Palabras clave: LDL pequeña y densa, factor de riesgo cardiovascular, obesidad, hipertensión, perfil lipídico, tabaquismo, alcohol.

ABSTRACT

Objectives: To establish the presence of small dense Low Density Lipoproteins (sdLDL) in serum and possible relation with traditional cardiovascular risk factors in adult individuals.

Methods: We studied 78 women and 73 men with a mean age of 39.9 ± 14.9 years (range: 20-84 years) who attended to a health center of Edo. Carabobo, Venezuela. Measures were recorded smoking habit, blood pressure and anthropometric. After informed consent, patients were clinically evaluated and. Total and fractionated cholesterol and triglycerides were determined in serum by enzymatic-colorimetric methods. The presence of serum sdLDL was detected by polyacrylamide gradient gel electrophoresis. Alcohol consumption and drinking pattern were recorded by Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT).

Artículo recibido en: Enero 2011. **Aceptado para publicación en:** Abril 2011.

Dirigir correspondencia a: Nelina Ruiz Fernández, Calle Acuario, Nro. 88-20, Urb. Trigal Norte, Valencia., Estado. Carabobo, Venezuela. e-mail: nelinaruiz@yahoo.com; nruiz@uc.edu.ve.

Results: sdLDL was detected in 45.7% of individuals, being more prevalent in women than in men (57.7% vs. 32.9%). The presence of sdLDL in serum was significantly associated with the increasing age, body mass index, waist circumference, total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and the decrease of HDL cholesterol. The presence of sdLDL was more common among smokers, hypertensives and those individuals who consumed alcohol in more quantity and frequency. Age, triglyceride and HDL cholesterol significantly predicted the presence of sdLDL.

Conclusions: In this study, the presence of serum sdLDL was common in study subjects and related to traditional cardiovascular risk factors.

Keywords: small dense LDL, cardiovascular risk factor, obesity, hypertension, lipid profile, smoking, alcohol.

Rev Venez Endocrinol Metab 2011;9(2):54-66

INTRODUCCIÓN

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) comprenden un espectro de partículas heterogéneas. Su tamaño depende de la cantidad de lípidos que se encuentre en su núcleo, a medida que el contenido de colesterol libre de la LDL decrece, el tamaño de la molécula también se reduce, mientras que la densidad y el contenido proteico de la partícula se incrementan¹. El predominio de LDL grande caracteriza al patrón normolipémico o patrón A, mientras que el llamado patrón o fenotipo B se asocia a la abundancia de LDL pequeña y densa (LDLpd)². La revisión de estudios internacionales indica que los individuos en alto riesgo cardiovascular (con enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus o enfermedad arterial periférica) presentan niveles elevados de LDLpd². La elevada aterogenicidad de las partículas de LDLpd se atribuye a su mayor susceptibilidad oxidativa, menor afinidad por el receptor de LDL y mayor capacidad de unión a los proteoglicanos en la pared arterial³.

Actualmente, las estadísticas no dejan duda de la importancia que cobran las enfermedades cardiovasculares. Datos epidemiológicos muestran que las enfermedades del corazón representan la primera causa de muerte entre los adultos venezolanos⁴, revelando la necesidad de generar conocimiento científico en el área con base al estudio de nuestra población. El abordaje de los factores de riesgo cardiovascular

constituye una estrategia para prevenir y controlar las patologías cardiovasculares que implica, entre otras tareas, la identificación de asociaciones entre los factores de riesgo tradicionales más prevalentes y los marcadores biológicos que se asocian con la génesis del proceso aterosclerótico. No existen reportes publicados de la relación entre LDLpd y factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en la población venezolana, a pesar de que varios estudios realizados en diferentes estados de Venezuela han coincidido en demostrar una elevada prevalencia de FRCV tradicionales⁵⁻⁷. El propósito de la presente investigación fue establecer la presencia de LDLpd en suero y su posible relación con factores de riesgo cardiovascular tradicionales como género, edad, exceso de peso corporal, tabaquismo, hipertensión arterial, patrón del consumo de alcohol y alteraciones del perfil lipídico en un grupo de individuos adultos que asistieron a un centro público de salud ubicado en el Estado Carabobo, Venezuela.

METODOLOGÍA

Estudio analítico-transversal, de muestra no probabilística e intencional. Se estudiaron 151 individuos de ambos géneros que asistieron a una consulta especializada de un centro público de salud ubicado en el Municipio San Diego, de la ciudad de Valencia, Estado Carabobo, Venezuela entre Julio 2009 y Julio 2010, los

cuales cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: edad \geq 18 años, aparentemente sanos, sin antecedentes médicos personales de enfermedad cardiovascular (infarto agudo al miocardio, enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, arteriopatías periféricas y trombosis venosas profundas), enfermedad renal, diabetes mellitus u otra patología endocrina, hepatopatías y cáncer.

Se excluyeron gestantes y pacientes bajo terapia hipolipemiente. Se cumplieron todos los acuerdos de la Declaración de Helsinki⁸, obteniéndose consentimiento informado firmado de los individuos estudiados. El protocolo de estudio fue conocido y aprobado por la Dirección del centro sanitario.

Mediante encuesta se obtuvieron datos personales y sociodemográficos, antecedentes personales y familiares en primer grado de consanguinidad de hipertensión arterial (HTA), enfermedad cardíaca isquémica (ECI), accidente cerebrovascular (ACV), diabetes mellitus (DM) y otros antecedentes médicos personales, hábito tabáquico, consumo de bebidas alcohólicas y tratamiento farmacológico. Se determinó el peso con una balanza (HealthMeter) previamente calibrada (precisión= 0,1g) y la talla con una cinta métrica no extensible (precisión= 0,1cm) adosada a la pared⁹; la circunferencia de cintura (CC) se midió con ayuda de una cinta métrica de igual precisión colocándola a la altura del punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca, con el sujeto en bipedestación al final de la espiración no forzada. Las mediciones antropométricas se realizaron sin zapatos y con ropa mínima y se calculó el índice de masa corporal (IMC-kg/m²)¹⁰. Siguiendo las recomendaciones del Séptimo Comité Americano de Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de HTA, se midió la presión arterial con esfigmomanómetro de mercurio calibrado por el método auscultatorio¹¹.

Se extrajeron 10 mL de sangre por punción venosa en el pliegue del codo, previo ayuno de 12-14 horas. Luego de la centrifugación, el suero extraído fue distribuido en tres alícuotas, utilizándose la primera para la determinación de los indicadores del perfil lipídico; las restantes se almacenaron en tubos eppendorf a - 20 °C hasta el momento en que se efectuaron los análisis. El mismo día de la toma de muestra se determinó en suero el colesterol total y triglicéridos utilizando métodos enzimáticos-colorimétricos; el colesterol unido a HDL (HDLc) se midió previa precipitación con reactivo de fosfotungstato. La determinación del colesterol unido a LDL (LDLc) se realizó por el método de precipitación con sulfato de polivinilo disuelto en polietilenglicol, por diferencia entre el colesterol total y el determinado en el sobrenadante, se obtuvo el colesterol unido a LDL.

Las sub-fracciones de LDL sérica se separaron mediante electroforesis vertical en gel de poliacrilamida de gradiente 3-8% en condiciones no reductoras¹². La técnica aplicada fue estandarizada cuidadosamente y a los fines de lograr la mejor resolución de las subfracciones de LDL en las condiciones del laboratorio se introdujeron pequeños cambios a la técnica original. Cada muestra se procesó por duplicado, analizándose simultáneamente: suero total y una alícuota de LDL, previamente separada por pre-tratamiento de 250 μ L de suero con 500 μ L de reactivo precipitante comercial, la mezcla se centrifugó a 3500 rpm por 2 minutos y se desechó el sobrenadante. El suero total y el precipitado de LDL se resuspendieron en azul de bromofenol diluido con Tris HCL pH 6,8 y 20% de glicerol, se aplicaron en el gel y se migraron a 125 V por 3 horas en buffer Tris glicina (pH 8,3) a 4°C. Finalizada la migración, los geles fueron fijados con ácido acético al 10% por 10 min. y teñidos con colorante Sudan Black al 1% diluido en solución decolorante (4gr NaCl + 20 mL de agua destilada + 20 mL

de etanol puro), luego se colocaron en ácido acético al 5% para su mantenimiento por 12 h. La caracterización de las bandas de LDL se realizó con base al índice Rf o movilidad relativa. Para ello se midieron las distancias de migración comprendidas entre el frente de corrida y VLDL (D0) y entre VLDL y HDL (D1) en la muestra de suero total. En la alícuota de LDL precipitada se determinaron las distancias de migración comprendidas entre el frente de corrida y las bandas o subfracciones de LDL separadas electroforéticamente. Se calculó el Rf de cada banda de LDL de la siguiente manera:

$$\text{Rf de la banda de LDL} = \frac{\text{Distancia de migración entre el frente de corrida y la banda de LDL} - \text{D0}}{\text{D1}}$$

La presencia de LDLpd se estableció cuando se identificaron en el suero bandas de LDL con Rf > 0,40¹³. Se calculó el porcentaje de individuos con bandas de LDL que mostraron Rf > 0,40 como medida del porcentaje de sujetos que presentaron LDLpd en suero.

De acuerdo al IMC, los individuos evaluados se clasificaron como bajo peso (< 18,5 kg/m²), normopeso (18,5-24,9 kg/m²), sobrepeso (25-29,9 kg/m²) y obeso (≥ 30 kg/m²)¹⁰. Se definió obesidad abdominal cuando la CC se encontró ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 en mujeres¹⁴. Para establecer el hábito tabáquico, se definió como fumador aquel participante que fumó dentro de los cinco años previos a la evaluación¹⁵ por lo que también se consideró como fumador todo ex fumador con menos de cinco años de haber abandonado el hábito. Se estableció HTA cuando la cifra de presión sistólica fue > 140 mmHg y/o la presión diastólica fue > 90 mmHg para el momento del examen y/o cuando el individuo refirió tratamiento hipotensor¹⁶. Se consideró colesterol elevado >200 mg/dL; HDLc bajo <40 mg/dL y <50 mg/dL para hombres y mujeres respectivamente; LDLc

de riesgo >130 mg/dL y triglicéridos séricos elevados ≥ 150 mg/dL¹⁴.

El patrón de consumo de alcohol se evaluó de acuerdo al Test de Identificación de Desórdenes del Uso del Alcohol (The Alcohol Use Disorders Identification Test o AUDIT)¹⁷, el cual considera tres dimensiones: frecuencia del consumo, cantidad usualmente bebida y frecuencia con la cual el individuo bebe seis o más bebidas/ocasión.

La frecuencia de consumo se evaluó preguntando: ¿Con qué frecuencia Ud. bebe bebidas que contienen alcohol?, cuya respuesta se agrupó así: nunca, 1 a 3 veces/mes ó menos, 1 o más días/semana. La cantidad bebida se midió preguntando: En aquellos días donde Ud. bebe, ¿Cuántas bebidas alcohólicas Ud. toma típicamente?, cuya respuesta se agrupó como sigue: 1, 2 a 4, 5 a 6 bebidas/día que toma alcohol. Por último se preguntó: ¿Con qué frecuencia Ud. toma seis o más bebidas en una ocasión?, y las respuestas se agruparon de esta manera: nunca, menos que mensualmente, mensualmente (1 a 3 veces/mes), semanalmente (1 vez/semana), diariamente o casi diariamente (más de 1 vez/semana).

El período de tiempo con base al cual se revisó el consumo fue los últimos 12 meses previos a la evaluación. Se entendió por una (1) bebida lo siguiente: una botella de cerveza (330 ml, 5%), una copa de vino (140 ml, 12%) o un trago o shot de una bebida espirituosa (40 ml, 40%) como ron, aguardiente (caña clara), anís, cocuy, whisky, brandy, coñac, vodka, ginebra o tequila.

Se calcularon estadísticos descriptivos de tendencia central y de dispersión, frecuencias absolutas y relativas. Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para conocer si las variables siguieron la distribución normal. Se aplicó prueba t-student o de Kruskal Wallis para comparar las variables clínicas y bioquímicas determinadas según género; se empleó la prueba

de Chi-cuadrado para asociar la presencia de LDLpd en el suero con los factores de riesgo cardiovascular estudiados.

Se construyó un modelo de regresión logística para conocer las variables que predijeron la presencia de LDLpd en suero, introduciendo las siguientes variables independientes: edad, género, IMC, CC, presión arterial sistólica y diastólica, LDLc, HDLc y triglicéridos; se codificó LDLpd como: Presente= 1, Ausente=0 y se empleó el método de selección por pasos hacia delante para la introducción/remoción de las variables en el modelo. El paquete estadístico utilizado fue PASW Statistics Multilenguaje versión 18.0 y el nivel de significancia empleado fue $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 151 individuos (73 hombres y 78 mujeres), con rango etario entre 20 y 84 años. La edad promedio de los hombres fue de $31,9 \pm 10,5$ años mientras que la de las mujeres fue de $46,9 \pm 14,6$ años. Al distribuir los individuos en tres grupos etarios, 67 fueron

menores de 36 años, 56 se situaron entre 36 y 55 años y 28 se encontraron en el grupo de 56 o más años. La distribución en dichos grupos etarios se asoció significativamente al género, encontrándose el mayor número de mujeres en los dos últimos grupos etarios, mientras que los hombres se ubicaron mayoritariamente entre el primer y segundo grupo etario.

La frecuencia de antecedentes familiares de HTA, ECI, ACV y DM en la muestra estudiada fue de 55,7%, 31,2%, 16% y 31,1% respectivamente. La Tabla I presenta las variables clínicas y bioquímicas obtenidas en la muestra total y categorizadas por género. La edad, CC y la concentración promedio de triglicéridos fueron significativamente mayores entre las mujeres, mientras que los hombres mostraron talla más elevada. El resto de las variables no mostraron diferencias significativas según género.

En cuanto a la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular estudiados: 64,9% de los individuos mostró IMC elevado (sobrepeso 50,3% y obesidad 14,6%), se detectó obesidad

Tabla I. Variables clínicas y bioquímicas obtenidas en la muestra total y categorizadas por género

Variable	Hombres (n= 73)	Mujeres (n=78)	Grupo Total (n=151)
Edad	31,9±10,5	46,9±14,6††	39,9±14,9
Peso (Kg)	69,8±12,9	68,8±10,0	69,4±11,4
Talla (mts)	1,63±0,09††	1,59±0,07	1,60±0,1
IMC (kg/m ²)	26,1±3,8	27,2±3,6	26,7±3,7
CC (mm)	92,6±5,7	98,7±8,4†	93,6±7,3
PAS (mmHg)	120,4±7,0	118,4±15,1	119,4±11,8
PAD (mmHg)	77,8±5,3	76,2±8,3	77,0±7,0
CT (mg/dL)	186,2±29,6	198,5±49,2	191,9±41,6
HDLc (mg/dL)	45,1±6,6	43,7±7,1	44,2±7,0
LDLc (mg/dL)	112,7±28,8	122,6±47,6	116,6±41,0
TG (mg/dL)	146,4±37,8	169,4±69,1†	160,3±67,1

† $p < 0,05$; †† $p < 0,01$. Prueba de t-student o Prueba de Kruskal-Wallis según el caso. Resultados expresados como media aritmética±desviación estándar. IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; HDLc: colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad; LDLc: colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad; TG: triglicéridos.

abdominal en 45,7% de los individuos, hipercolesterolemia en 29,8%, HDLc baja en 55,0%, LDLc elevada en 26,5%, triglicéridos elevados en 47,0%, 13,2% fue fumador y 19,2% hipertenso.

En el grupo evaluado, el 19,2% de los individuos informó consumo de bebidas alcohólicas, entre los cuales, la mayoría bebió con frecuencia menor a una vez a la semana (86,2%) y sólo 13,8% ingirió estas bebidas uno o más días a la semana; también la mayor parte reportó que bebió una sola bebida/día y sólo cinco individuos bebieron 5 a 6 bebidas/día. La frecuencia de ingesta de seis o más bebidas alcohólicas/ocasión fue de 9,9%.

Se detectó LDLpd en 45,7% (n=69) de los individuos que integraron la muestra estudiada, siendo la frecuencia de LDLpd más elevada entre las mujeres que entre los hombres (57,7% vs. 32,9%; $\chi^2=6,785$, $p=0,012$). La presencia de LDLpd se elevó con la edad en el grupo total

y cuando se discriminó por género, el porcentaje de mujeres en las cuales se evidenció presencia de LDLpd aumentó significativamente con la edad, mientras que en los hombres no se observó cambios significativos en dicho porcentaje según edad (Tabla II).

En las Tabla III y IV se puede observar que la presencia de LDLpd se asoció significativamente al aumento del IMC y de la CC, al hábito tabáquico, HTA así como al consumo de alcohol, mayor frecuencia de ingesta de bebidas alcohólicas y mayor cantidad de bebidas alcohólicas ingeridas/día. De manera similar, la presencia de LDLpd fue significativamente más frecuente entre los individuos con niveles elevados de colesterol total, LDLc, triglicéridos o con valores bajos de HDLc (Tabla V).

El análisis de regresión logística, demostró que el aumento de la edad y de los triglicéridos séricos y la disminución del HDLc predijeron

Tabla II. Presencia de LDL pequeña y densa en suero según edad y género.

Genero y Edad	LDL pequeña y densa		χ^2	p
	Presente n (%)*	Ausente n (%)*		
Grupo Total				
< 36 años (n=67)	21 (31,3)	46 (68,7)	15,395	< 0,001
36-55 años (n=56)	27 (48,2)	29 (51,8)		
≥ 56 años (n=28)	21 (75,0)	7 (25,0)		
Mujeres				
< 36 años (n=21)	9 (42,9)	12 (57,1)	9,009	0,004
36-55 años (n=35)	18 (51,4)	17 (48,6)		
≥ 56 años (n=22)	18 (81,8)	4 (18,2)		
Hombres				
< 36 años (n=46)	12 (26,1)	34 (73,9)	0,615	0,735
36-55 años (n=21)	9 (42,9)	12 (57,1)		
≥ 56 años (n=6)	3 (50,0)	3 (50,0)		

*: Los porcentajes se calcularon con base al número total de individuos en cada grupo etario. χ^2 = estadístico Chi cuadrado.

Tabla III. Presencia de LDL pequeña y densa en suero según estado nutricional antropométrico, hábito tabáquico e hipertensión arterial.

Factor	LDL pequeña y densa		χ^2	P
	Presente n (%)*	Ausente n (%)*		
Exceso de peso corporal según IMC				
Normopeso (n=53)	20 (37,7)	33 (62,3)	10,588	0,005
Sobrepeso (n=76)	32 (42,1)	44 (57,9)		
Obesidad (n=22)	17 (77,3)	5 (22,7)		
Obesidad abdominal según CC				
Ausente (n=82)	25 (41,0)	57,0 (63,3)	7,319	0,008
Presente (n=69)	36 (59,0)	33,0 (36,7)		
Hábito tabáquico				
No Fumador(n=131)	55 (42,0)	76 (58,0)	5,488	0,029
Fumador (n=20)	14 (70,0)	6 (30,0)		
Hipertensión arterial				
Ausente (n=122)	50 (41,0)	72 (59,0)	5,683	0,022
Presente (n=29)	19 (65,5)	10 (34,5)		

*: Los porcentajes se calcularon con base al número total de individuos en cada categoría del factor. χ^2 = estadístico Chi cuadrado. IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura.

significativamente la presencia de LDLpd en el grupo estudiado (Tabla VI). El modelo de regresión predijo correctamente la presencia de LDLp en suero en el 73,2% de los casos.

DISCUSIÓN

En lo que se refiere a riesgo cardiovascular, las características cualitativas de las LDL tienen tanta importancia como su concentración en sangre. En 45,7% de los individuos estudiados se detectó la presencia de LDLpd, porcentaje que es más elevado de lo esperado pues la literatura ha señalado que la prevalencia de este tipo de partícula de LDL es de 30 a 35% entre hombres adultos sin enfermedad cardíaca coronaria y algo más baja en mujeres postmenopáusicas². Se ha sugerido que el tamaño de las LDL está inversamente relacionado con la ingesta dietética de carbohidratos ya que la prevalencia del fenotipo B de LDL se incrementa en forma directa con el grado en el cual la grasa dietaria es reemplazada por carbohidratos¹⁸. Con base

a lo anterior, es posible que la alta prevalencia de LDLpd en la muestra estudiada sea reflejo de la adopción de dietas hipercalóricas ricas en azúcares refinados por lo económicas y palatables que resultan.

En la presente investigación, el aumento del IMC y CC se asoció positivamente con la presencia de LDLpd, lo que concuerda con lo previamente reportado^{19,20}. El estado hiperlipolítico del tejido adiposo visceral acumulado, causado por la disminución de la acción de la insulina sobre dicho tejido, conduce al envío de gran cantidad de ácidos grasos libres hacia el hígado, los cuales contribuyen a la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad grandes y enriquecidas con triglicéridos (VLDL1)²¹. Posteriormente la proteína de transferencia de ésteres de colesterol promueve la transferencia de triglicéridos desde las VLDL a las LDL y de ésteres de colesterol desde estas últimas hacia las VLDL. Finalmente, se producen las LDLpd

Tabla IV. Presencia de LDL pequeña y densa en suero según patrón de consumo de bebidas alcohólicas.

Factor	LDL pequeña y densa		χ^2	P
	Presente n (%)*	Ausente n (%)*		
Consumo de bebidas alcohólicas				
No Bebedor (n=122)	49 (40,2)	73 (59,8)	7,833	0,007
Bebedor (n=29)	20 (69,0)	9 (31,0)		
Frecuencia de ingesta de bebidas alcohólicas				
Nunca (n=122)	49 (40,2)	73 (59,8)	7,901	0,019
1 a 3 veces/mes ó menos (n=25)	17 (68,0)	8 (32,0)		
1 o más días/semana (n=4)	3 (75,0)	1 (25,0)		
Cantidad de bebidas alcohólicas ingeridas/día				
Ninguna (n=122)	49 (40,2)	73 (59,8)	8,084	0,044
1 bebida/día (n=18)	13 (72,2)	5 (27,8)		
2-4 bebidas/día (n=6)	4 (66,7)	2 (33,3)		
5-6 bebidas/día (n=5)	3 (60,0)	2 (40,0)		
Frecuencia de ingesta de 6 ó más bebidas alcohólicas/ocasión				
Nunca (n=136)	58 (42,6)	78 (57,4)	5,261	0,072
1 a 3 veces/mes ó menos (n=10)	7 (70,0)	3 (30,0)		
1 ó más veces/semana (n=5)	4 (80,0)	1 (20,0)		

*: Los porcentajes se calcularon con base al número total de individuos en cada categoría del factor. χ^2 = estadístico Chi cuadrado.

por acción de la lipasa hepática sobre las LDL enriquecidas con triglicéridos; también la liberación de citoquinas proinflamatorias y la disminución de la secreción de adiponectina en el tejido adiposo intraabdominal contribuyen a explicar la alteración del metabolismo hepático de los triglicéridos y la formación de LDLpd²¹.

Algunos reportes indican pocos cambios de la LDLpd con la edad²², sin embargo, otros han informado una asociación positiva entre edad y disminución del diámetro de las LDL²², lo cual está en línea con el aumento notable de la frecuencia de LDLpd que se observó con el avance de la edad en la muestra total y entre las mujeres, particularmente en el grupo de 56 o más años de edad.

En los hombres no se demostró tal

comportamiento, probablemente debido al bajo número de ellos que se ubicó en el grupo etario superior. Por otra parte, este estudio también evidenció que la presencia de LDLpd fue más frecuente entre las mujeres, en contraste con otros estudios que han demostrado entre los hombres un menor diámetro de las partículas de LDL y mayor prevalencia del fenotipo B¹⁹. Es posible que el exceso de tejido adiposo intraabdominal en las mujeres estudiadas pueda explicar tal hallazgo, ya que en el presente trabajo las mujeres presentaron mayor CC en relación a los hombres, esto último probablemente como reflejo de la diferencia de edad que se observó a favor de las mujeres. En tal sentido, también es importante resaltar el papel del cese de la actividad ovárica. Actualmente se recomienda un consumo de

Tabla V. Presencia de LDL pequeña y densa en suero según perfil lipídico.

Indicador	LDL pequeña y densa		χ^2	p
	Presente n (%)*	Ausente n (%)*		
Colesterol Total				
Normocolesterolemia (n=106)	39 (36,8)	67 (63,2)	11,361	0,001
Hipercolesterolemia (n=45)	30 (66,7)	15 (33,3)		
LDLc				
Normal (n=111)	42 (37,8)	69 (62,2)	10,426	0,002
Elevada (n=40)	27 (67,5)	13 (32,5)		
HDLc				
Normal (n=68)	23 (33,8)	45 (66,2)	7,026	0,009
Baja (n=83)	46 (55,4)	37 (44,6)		
Triglicéridos				
Normales (n=80)	25 (31,3)	55 (68,8)	14,307	0,001
Elevados (n=71)	44 (62,0)	27 (38,0)		

*: Los porcentajes se calcularon con base al número total de individuos en cada categoría del indicador. LDLc: colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad; HDLc: colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad.

Tabla VI. Modelo de regresión logística de predicción de la presencia de LDL pequeña y densa en suero.

Estimaciones de los parámetros							
LDLpd	B	ES	Wald	Sig	Exp (B)	IC 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Edad	0,047	0,014	10,764	0,001	1,048	1,019	1,077
HDLc	-0,120	0,040	9,231	0,002	0,887	0,821	0,958
TGL	0,015	0,005	8,088	0,004	1,016	1,005	1,026
Constante	0,890	1,996	0,199	0,656	2,434		

LDLpd= presencia de LDL pequeña y densa en suero; HDLc= colesterol unido a lipoproteína de alta densidad; TGL=triglicéridos; B= coeficiente de regresión; ES= error estándar de B; Sig: significación de B a través del estadístico de Wald; Exp (B)= exponenciales de B (odds ratio de cada variable independiente); IC 95%= intervalos de confianza de Exp (B). Ajuste del modelo de Chi-cuadrado: 46,072 p<0,0001 (3 grados de libertad). Porcentaje de casos predichos correctamente: 73,2%. n= 151 casos incluidos en el análisis

en la generación de LDLpd, reportándose un aumento de estas partículas en mujeres postmenopáusicas, lo cual se asocia a incremento de la actividad de la lipasa hepática²³. Anormalidades de las subfracciones de LDL son un aspecto a considerar entre los pacientes hipertensos, puesto que estos individuos ya poseen un elevado riesgo

cardiovascular. En este trabajo se confirmó la asociación entre hipertensión arterial y LDLpd que otros autores han reportado, incluso sin evidencias de un perfil lipídico alterado²⁴. La mayor frecuencia de LDLpd entre los hipertensos observada probablemente tenga su origen en la estrecha relación que mantiene HTA y obesidad abdominal. En este sentido,

es preciso indicar que de los 29 individuos que resultaron hipertensos en este estudio 24 mostraron CC elevada. En párrafos anteriores se ha indicado como el tejido adiposo visceral contribuye con la formación de LDLpd, al mismo tiempo existen evidencias sólidas de su papel en la activación del sistema renina-angiotensina y la secreción de adipoquinas que activan el sistema nervioso simpático, todo lo cual contribuye a generar una respuesta hipertensiva²¹.

Se encontró además, una asociación entre la frecuencia de LDLpd y el hábito tabáquico. Tales resultados coinciden con aquellos obtenidos por Eliasson et al.²⁵. La exposición a nicotina reduce la liberación de la insulina y afecta negativamente la acción de esta hormona²⁶, por lo que es probable que la resistencia a la insulina sea el eslabón entre los efectos del tabaquismo y este tipo de partículas de LDL, observándose entre los fumadores además de niveles más elevados de colesterol y triglicéridos, menor sensibilidad a la insulina y aumento de la actividad de la lipasa hepática^{25,27}, una enzima que como anteriormente se señaló se encuentra involucrada en la formación de LDLpd.

Actualmente se recomienda un consumo alcohol equivalente 1 a 2 bebidas/día²⁸ debido a que éste se asocia a reducción del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, ataques isquémicos y mortalidad total en hombres y mujeres de mediana edad, sugiriendo una relación en forma de “J” o “U” entre el alcohol y la enfermedad cardíaca coronaria²⁹. La relación entre el consumo de bebidas alcohólicas y la heterogeneidad de las partículas de LDL circulantes no ha sido extensamente evaluada. En este estudio, la presencia de partículas de LDLpd fue significativamente más prevalente entre los individuos que reportaron consumir alcohol así como al aumentar la cantidad de bebidas consumidas/día y elevarse la frecuencia de su ingesta.

Entre 1850 participantes del Estudio de Salud Cardiovascular, de 65 o más años de edad, Mukamal et al.³⁰ evidenciaron entre los consumidores de 1 o más bebidas/semana el número más elevado de partículas de LDL grandes, mientras que los consumidores de 7-13 bebidas/semana mostraron el número más bajo de partículas de LDLpd en comparación con aquellos individuos que no bebieron. El efecto antilipolítico inducido por el consumo de cantidades moderadas de alcohol³¹ podría explicar cómo el mismo disminuiría la formación de partículas de VLDL1 y con ello la generación de LDLpd.

Sin duda, la relación existente entre consumo de alcohol y riesgo cardiovascular es compleja. Resulta difícil discutir las evidencias obtenidas en relación a la ingesta de alcohol debido a que no se disponen de estudios extensos sobre la misma en la población venezolana. Sin embargo, es fundamental considerar que el alcohol es la droga más importante en Venezuela, según la Primera Encuesta Epidemiológica a hogares sobre consumo de drogas realizada en el año 2005³².

Una investigación etnográfica más reciente, en una comunidad de bajos recursos del Edo. Carabobo, confirmó la ingestión habitual de bebidas alcohólicas en los grupos familiares, ocurriendo predominantemente durante los fines de semana, días festivos o celebraciones especiales pero también entre días de semana³³. Con base en lo anterior, es probable que los individuos estudiados consumiesen mayor cantidad de bebidas alcohólicas y con mayor frecuencia a lo que reportaron, lo que podría explicar la observación de una asociación lineal positiva entre alcohol y LDLpd en los sujetos evaluados y no de la relación en “J” o “U” que indica la literatura.

Por otra parte, la influencia del alcohol es modulada por los patrones de su consumo, con lo cual no sólo cuenta la cantidad de bebidas

ingeridas sino el tipo de bebida consumida, si se consume dentro o fuera de las comidas o si se bebe diariamente o durante los fines de semana. En este sentido, este estudio evaluó específicamente la frecuencia de ingesta de 6 ó más bebidas alcohólicas/ocasión, la cual se puede considerar como borracheras ocasionales, generalmente asociadas a los fines de semana, en especial a viernes y sábados, pero no al resto de la semana. Aún cuando no se probaron diferencias significativas, también existió una tendencia a que el número de individuos con LDLpd se elevara al incrementarse la frecuencia de borracheras ocasionales. La ingesta regular de bebidas alcohólicas produce un perfil lipídico cardioprotector por aumento de los niveles de HDLc, sin embargo al consumirse la misma cantidad de alcohol en forma de borracheras ocasionales se genera un perfil asociado con elevado riesgo de enfermedad cardíaca, al elevarse la concentración de LDL y de los triglicéridos en las LDL³⁴, lo cual pudiera elevar la formación de LDLpd en los individuos que presentan tal patrón de consumo de alcohol. Se necesitan otros estudios que amplíen la información sobre este aspecto.

Datos previos han indicado el predominio de LDLpd en sujetos con hipertrigliceridemia, LDLc elevada y HDLc baja³⁵. Los resultados de esta investigación confirman tal observación. El análisis de regresión logística no sólo confirmó el papel del avance edad sobre las LDLpd sino la importancia que sobre dichas partículas tienen el aumento de los triglicéridos y el descenso de la HDLc, dos factores de riesgo cardiovascular claramente prevalentes en la población venezolana y que a menudo coexisten en individuos con insulinoresistencia y síndrome metabólico. Valores elevados de triglicéridos en sangre están asociados a un fenotipo aterogénico que incluye reducción del nivel de HDLc, predominio de LDLpd y en determinadas circunstancias, sobreproducción de apolipoproteína B,

situación que se explica a través de un ciclo anormal de intercambio de lípidos entre VLDL y LDL que propicia la formación de una población de LDLpd pobre en lípidos².

Es importante señalar que este estudio está limitado por su naturaleza de corte transversal. Asimismo, a diferencia de estudios internacionales en los que se han mostrado resultados en términos del diámetro de las partículas de LDL y del predominio de LDLpd, este estudio sólo incluyó la detección de la presencia de LDLpd en suero, por lo que la prevalencia de LDLp presentada no se encuentra basada en el predominio en el suero de ese tipo de partícula por sobre las LDL grandes. Por lo anterior, tampoco fue posible establecer relación entre los factores de riesgo cardiovascular estudiados y el fenotipo B. Sin embargo, a pesar de sus limitaciones, este trabajo representa un importante avance para la caracterización de la LDLpd y de la estimación de la presencia de estas partículas en los individuos estudiados.

En conclusión, la investigación reveló una alta frecuencia de LDLpd en los sujetos evaluados, asociándose significativamente con el aumento de la edad, del IMC, CC, colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos, así como con la disminución de HDL colesterol. Del mismo modo, la presencia de LDLpd se hizo más evidente en las mujeres, fumadores, hipertensos y aquellos individuos que consumieron bebidas alcohólicas en mayor cantidad y frecuencia. Se necesitan otros estudios que corroboren y amplíen los resultados obtenidos y que al mismo tiempo continúen el desarrollo, estandarización y aplicación de metodologías que permitan valorar cuantitativamente las partículas de LDLpd en la población venezolana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sacks FM, Campos H. Low-Density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4525-4532.
2. Rizzo M, Berneis K. Who needs to care about small, dense low-density lipoproteins?. *Int J Clin Pract* 2007;61:1949-1956.
3. Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *QJM* 2006;99:1-14.
4. Ministerio del Poder Popular para la Salud de la República Bolivariana de Venezuela. Anuario de Mortalidad 2007. Caracas: MPPS de Venezuela; 2009.
5. Ruiz-Fernández N, Espinoza M, Barrios E, Reigosa A. Cardiometabolic factors in a community located at Valencia city, Venezuela. *Rev Salud Pública (Bogotá)* 2009;11:383-94.
6. Becerra V, Torres A, Arata G, Velázquez E. Prevalencia del síndrome metabólico en la población urbana de Mucuchíes, Mérida Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metabol* 2009;7:16-22.
7. Hernández-Hernández R, Silva H, Velasco M, Pellegrini F, Macchia A, Escobedo J, Vinuesa R, Schargrodsky H, Champagne B, Pramparo P, Wilson E; CARMELA Study Investigators. Hypertension in seven Latin American cities: the Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study. *J Hypertens* 2010;28:24-34.
8. De Roy, PG. Helsinki and the Declaration of Helsinki. *World Med J* 2004;50(1):9-11.
9. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988.
10. World Health Organization. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization; 1995.
11. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560-2571.
12. Blom DJ, Byrnes P, Jones S, Marais AD. Non-denaturing polyacrylamide gradient gel electrophoresis for the diagnosis of dysbetalipoproteinemia. *J Lipid Res* 2003;44:212-7.
13. Hirany SV, Othman Y, Kutscher P, Rainwater DL, Jialal I, Devaraj S. Comparison of low-density lipoprotein size by polyacrylamide tube gel electrophoresis and polyacrylamide gradient gel electrophoresis. *Am J Clin Pathol* 2003;119:439-445.
14. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
15. Rodríguez-Larralde A, Mijares ME, Nagy E, Espinosa R, Ryder E, Diez-Ewald MP, Torres E, Coll-Sangrona E, Rodríguez- Roa E, Carvajal Z, Lundberg U, Campos G, Gil A, Arocha-Piñango CL, en nombre del Grupo FRICVE. Relación entre el nivel socioeconómico y hábitos de vida, con el fibrinógeno y el factor Von Willebrand en Venezolanos Sanos y con Cardiopatía Isquémica. *Invest Clin* 2005;46:157-168.
16. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560-2571.
17. Babor TF, Higgins- Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT, The Alcohol Use Disorders Identification Test. 2a ed. Geneva: World Health Organization; 2001.
18. Krauss RM. Dietary and genetic effects on low-density lipoprotein heterogeneity. *Ann Rev Nutr* 2001;21:283-95.
19. Williams PT, Krauss RM. Associations of age, adiposity, menopause, and alcohol intake with low-density lipoprotein subclasses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1082-1090.
20. Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, Kahn SE. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes* 2003;52:172-9.
21. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Després JP. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2009;53:577-84.
22. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, Shalurova I, Cupples LA, Parise H, D'Agostino RB, Wilson PW, Schaefer EJ. Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy: The Framingham Study. *Clin Chem* 2004;50:1189-200.
23. Muzzio ML, Berg G, Zago V, Basilio F, Sanguinetti S, Lopez G, Brites F, Wikinski R, Schreier L. Circulating small dense LDL, endothelial injuring factors and fibronectin in healthy postmenopausal women. *Clin Chim Acta* 2007;381:157-163.
24. Landray MJ, Edmunds E, Li-Saw-Hee FL, Hughes BA, Beevers DG, Kendall MJ, Lip GY. Abnormal low-density lipoprotein subfraction profile in patients with untreated hypertension. *QJM* 2002;95:165-71.
25. Eliasson B, Mero N, Taskinen MR, Smith U. The insulin resistance syndrome and postprandial lipid intolerance in smokers. *Atherosclerosis* 1997;129:79-88.
26. Xie XT, Liu Q, Wu J, Wakui M. Impact of cigarette smoking in Type 2 diabetes development. *Acta Pharmacol Sin* 2009;30:84-87.
27. Kong C, Nimmo L, Elatrozy T, Anyaoku V, Hughes C, Robinson S, Richmond W, Elkeles RS.

- Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidaemia and early atherosclerosis in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2001;156:373-378.
28. Agarwal DP. Cardioprotective Effects of light-moderate consumption of alcohol: a review of putative mechanisms. *Alcohol Alcohol* 2002;37:409-415.
 29. Kloner RA, Rezkalla SH. To drink or not to drink? That is the question. *Circulation* 2007;116:1306-1317.
 30. Mukamal KJ, Mackey RH, Kuller LH, Tracy RP, Kronmal RA, Mittleman MA, Siscovick DS. Alcohol consumption and lipoprotein subclasses in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2559-2566.
 31. Bermúdez Pirela V, Leal González E, Bermúdez Arias F, Cano C, Cabrera M, Ambard M, Medina M, Toledo A, Leal N, Cano R, Mengual E, Lemus M. El Alcohol: ¿Factor de riesgo o de protección para la enfermedad coronaria?. *Arch Venez Farmacol Ter* 2003;22:116-125.
 32. Oficina Nacional Antidrogas. Primera Encuesta Epidemiológica a Hogares Sobre Consumo de Drogas. [Sitio en internet]. Disponible en: http://www.ona.gob.ve/Pdf/Encuesta_Epidemiologica_2005.pdf. Consulta: 08 de octubre de 2010.
 33. Onorio CO, Silva MC. Significados del consumo de alcohol en familias de una comunidad pobre venezolana. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2008;16:535-542.
 34. McKee M, Britton A. The positive relationship between alcohol and heart disease in eastern Europe: potential physiological mechanisms. *J R Soc Med* 1998;91:402-407.
 35. Tsimihodimos V, Gazi I, Kostara C, Tselepis AD, Elisaf M. Plasma lipoproteins and triacylglycerol are predictors of small, dense LDL particles. *Lipids* 2007;42:403-409.

EFECTOS DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A PLAGUICIDAS SOBRE LA INTEGRIDAD DE LA CROMATINA ESPERMÁTICA

Roald Gómez-Pérez¹, Gerardo Rojas¹, Leticia Miranda-Contreras², Ibis Cruz¹, Lisbeth Berrueta³, Siham Salmen³, Carlos A. Contreras⁴, Alirio Balza², Leisalba Zavala², Melisa Colmenares², Silvio Barreto², Yasmín Morales², Jesús A. Osuna.¹

Unidad de Endocrinología¹, IAHULA, Laboratorio de Andrología. Laboratorio de Neuroquímica², Centro de Microscopía Electrónica “Dr. Ernesto Palacios Prü”. Instituto de Inmunología Clínica³. Facultad de Medicina. Ingeniería de Sistemas⁴, Facultad de Ingeniería. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los efectos de la exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos sobre la integridad de cromatina espermática en trabajadores agrícolas.

Métodos: Se evaluaron 64 trabajadores del campo, con edades entre 18 y 55 años, de la comunidad rural de Bailadores, Municipio Rivas Dávila, Estado Mérida, Venezuela, expuestos directamente a plaguicidas. Para el diagnóstico de exposición a plaguicidas, fueron determinados los niveles de las colinesterasas eritrocitaria (AChE) y plasmática (PChE). Para evaluar la fertilidad masculina, a cada trabajador se le realizó seminograma y se les evaluó la integridad de la estructura de cromatina espermática mediante la técnica “Sperm Chromatin Structure Assay” (SCSA).

Resultados: El 25% de los trabajadores agrícolas presentó niveles deprimidos de AChE y el 83% con niveles anormales de PChE, con una reducción <75% del nivel normal. El grupo con edades entre 18 y 28 años fue el más afectado. Diferencias significativas fueron obtenidas en los promedios de los niveles de colinesterasas entre los casos normales y alterados, tanto para AChE (3,95±0,42 vs. 2,72±0,16, $p<0,0001$) así como para PChE (2,08±0,25 vs. 1,43±0,32, $p<0,0001$). El 69,7% de los trabajadores con niveles anormales de PChE presentó alteración en el ADN espermático. Se encontró una correlación negativa significativa entre el Índice de Fragmentación de ADN (IDF) espermático y los niveles de PChE ($\rho=0,02$).

Conclusiones: En trabajadores agrícolas expuestos directamente a plaguicidas organofosforados y carbamatos, un alto porcentaje presentó niveles anormalmente deprimidos de PChE, junto con alteración en el ADN espermático. Estos resultados demuestran que los trabajadores se encuentran con alto riesgo de exposición a los efectos tóxicos de plaguicidas, lo cual efectivamente se comprueba con los resultados de análisis de las enzimas colinesterasas y la aplicación de la técnica SCSA para determinar la integridad de la cromatina espermática.

Palabras claves: Organofosforados y carbamatos, colinesterasas, cromatina espermática.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effects of exposure to organophosphate and carbamate pesticides on the integrity of sperm chromatin in farm workers.

Methods: In this study, we evaluated 64 farm workers, aged between 18 and 55 years, from the rural community of Bailadores, Municipality of Rivas Dávila, Mérida State, Venezuela, directly exposed to pesticides. For the diagnosis of pesticide exposure, levels of erythrocyte (AChE) and plasma (PChE) cholinesterases. were determined. To evaluate male fertility, each worker underwent semen analysis and the

Artículo recibido en: Noviembre 2010. Aceptado para publicación en: Febrero 2011.

Dirigir correspondencia a: Dr. Roald Gómez-Pérez. E-mail: roaldg@hotmail.com

integrity of sperm chromatin structure was assessed using the "Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA) technique.

Results: The results of this study showed that 25% of agricultural workers had depressed levels of AChE and a majority, 83%, was found with abnormal levels of PChE. The group with corresponding ages between 18 and 28 years was the most affected. Significant differences were obtained in the average cholinesterase levels between normal and altered cases for both AChE (3.95 ± 0.42 vs. 2.72 ± 0.16 , $p < 0.0001$) and PChE (2.08 ± 0.25 vs. 1.43 ± 0.32 , $p < 0.0001$). Among workers with abnormal PChE levels, 69.7% presented alterations of sperm chromatin structure. There was a significant negative correlation between sperm DNA Fragmentation Index (DFI) and the levels of PChE ($\rho = 0.02$).

Conclusions: In agricultural workers directly exposed to organophosphate and carbamate pesticides, a high percentage showed abnormally depressed PChE, along with altered sperm chromatin structure. These results show that farm workers are at high risk of exposure to the toxic effects of pesticides, which were effectively demonstrated with the results of analysis of cholinesterase enzymes and the implementation of the SCSA technique for determining the status of the sperm chromatin structure.

Keywords: Organophosphates and carbamates, cholinesterase, sperm chromatin.

Rev Venez Endocrinol Metab 2011;9(2): 67-78.

INTRODUCCIÓN

La función reproductiva masculina es altamente sensible a muchos agentes disruptores endocrinos generados por las actividades industriales y agrícolas^{1,3}. Los disruptores endocrinos son elementos químicos, físicos y ambientales capaces de bloquear o activar los receptores hormonales y afectar particularmente los niveles de hormonas sexuales, tanto testosterona como estradiol. La mayoría de los plaguicidas, particularmente los organofosforados y carbamatos, actúan como disruptores endocrinos⁴. Yucra y colaboradores⁵ hallaron una disminución significativa en los niveles séricos de LH de individuos expuestos a plaguicidas organofosforados y carbamatos, en contraste con otros trabajos que reportaron incremento en los niveles séricos de LH y FSH mientras que los niveles de testosterona estuvieron en descenso^{6,7}.

Los plaguicidas organofosforados y carbamatos producen daño al combinarse con las colinesterasas, inactivándolas y aumentando la actividad de la acetilcolina. Con ello se produce una activación del receptor muscarínico de la acetilcolina con aumento del tono parasimpático. Si la acción de los fosforados

es más intensa y persistente se observa efectos neuromusculares por activación de receptores nicotínicos (temblores, convulsiones y por último, parálisis muscular) que conlleva a la muerte^{8,10}. La medición de la actividad de colinesterasas en sangre es usada como un marcador biológico de contaminación por organofosforados y carbamatos. Una reducción del 50% de la actividad de colinesterasa en plasma es un indicador de toxicidad aguda por estos agroquímicos. La actividad de AChE disminuye más lentamente en relación con la actividad de la PChE, por lo que su medición indica la exposición crónica a organofosforados y carbamatos¹¹. Aunque el monitoreo de colinesterasas tiene la ventaja de proporcionar una medición de respuesta fisiológica, esto tiene también desventajas. La interpretación del monitoreo de AChE es complicada por la variación de la actividad enzimática inter e intraindividual y el uso de otros plaguicidas inhibidores de colinesterasas como los carbamatos¹². De la misma manera, la ausencia de valores basales para cada sujeto hace difícil conocer si los niveles observados de la actividad de AChE ó PChE representa una depresión por la exposición a un organofosforado, ó si el valor es normal para cada sujeto.

Estudios en ratas han podido comprobar que existen muchos mecanismos posibles para la acción antigonal de los plaguicidas organofosforados y carbamatos; así, puede ejercer directamente una acción inhibitoria sobre los testículos o afectar la hipófisis y causar cambios en la concentración de gonadotropinas con el subsiguiente daño testicular¹³. Los organofosforados y carbamatos producen un incremento en la morfología anormal de los espermatozoides¹⁴. Altas dosis del organofosforado “quinalpos” daña los túbulos seminíferos reduciendo el área tubular debido al colapso del epitelio seminífero¹³.

Una consecuencia obvia e indeseable de los compuestos tóxicos es la infertilidad, definida como la incapacidad de concebir después de un año de cópulas sin protección que concierne aproximadamente al 15% de parejas en los países occidentales^{15,16}. En nuestros días, existe un incremento de riesgo potencial de los agentes ambientales físicos, químicos y genéticos sobre la infertilidad masculina, por lo que no es de extrañar que la media de la concentración de espermatozoides en varones se haya reducido progresivamente en los últimos 100 años^{3,17}. El daño tóxico a los testículos puede resultar en disminución en el volumen seminal y la producción de espermatozoides defectuosos. Los plaguicidas organofosforados y carbamatos también pueden influir en el factor genético, además de que son compuestos tóxicos testiculares que causan alteraciones citotóxicas y citocinéticas reversibles en las células germinales¹⁸. Existe una acción directa del Paratión y Paraoxón en la vitalidad espermática como también en la integridad de la membrana espermática¹⁹.

Las anomalías en el genoma se pueden evidenciar a través del daño al ADN espermático, las cuales no se evidencian en el análisis tradicional del semen, siendo necesaria la realización de otros análisis complementarios que permiten estudiar lesiones en la estructura del

material genético del espermatozoide. A mayor número de lesiones menor será la integridad del material genético y las probabilidades de que se logre la fertilización y un embarazo a término²⁰. Los espermatozoides con altos niveles de fragmentación tienen baja probabilidad de fertilizar aunque morfológicamente parezcan normales según los parámetros tradicionales de análisis del semen. Pacientes con niveles de fragmentación mayor al 30% tienen una reducción significativa en la tasa de embarazos, con un porcentaje duplicado de abortos²⁰. Estos espermatozoides con ADN dañado pueden fertilizar ovocitos en metafase II con la misma eficacia que espermatozoides con ADN intacto. El ADN dañado podría ser reparado por el ovocito después de la fertilización, pero éste depende de la calidad citoplasmática y genómica del ovocito y el grado de daño en las cadenas del espermatozoide que haya fecundado al ovocito²¹.

En la última década, se ha reconocido que el daño del ADN de los espermatozoides puede ser la explicación de un elevado porcentaje de estos casos idiopáticos de infertilidad^{22,23}, de tal modo que el estudio de fragmentación del ADN de los espermatozoides es un tema de intensa investigación con numerosas publicaciones en revistas especializadas²⁴⁻³⁵. Todos los estudios ponen en evidencia que los espermatozoides con ADN defectuoso pueden tener una morfología, motilidad y capacidad de fecundación normal, pero no generar embarazos viables, por lo que la valoración de la integridad del ADN se convertiría en un nuevo parámetro de fertilidad independiente de los demás, que debe añadirse a las pruebas de estudio de fertilidad en el hombre.

Por lo anteriormente expuesto y realizando nuestras actividades en una región eminentemente agrícola, donde hemos constatado que no se aplican las medidas de protección en cuanto a preparación y aplicación de los plaguicidas, a pesar que

se conocen sus efectos sobre la salud, no sólo de las personas, sino también sobre el medio ambiente, y con base al posible efecto de estos compuestos químicos sobre el sistema reproductor masculino, planteamos realizar un estudio para conocer la relación entre los niveles de exposición de obreros del campo a los plaguicidas, con su función reproductiva y en particular con la calidad del semen.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico epidemiológico, de tipo transversal, en el cual se evaluaron 64 hombres, con edades comprendidas entre 18 y 55 años de edad, seleccionados al azar, con participación voluntaria, quienes realizan diariamente trabajos del campo en diferentes cultivos de la comunidad rural de Bailadores, Municipio Rivas Dávila, Estado Mérida, Venezuela, y con historia de exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos en forma directa. Se tomaron como criterios de exclusión todas aquellas patologías que modificaban los niveles de colinesterasa en plasma y en los glóbulos rojos (enfermedades hepáticas y renales, metabólicas, etc.) así como todas aquellas patologías que afectarían la reproducción masculina (testiculares: orquitis, varicocele, criptorquidia, etc.; enfermedades de transmisión sexual recientes). Cada participante firmó un Consentimiento Informado, de acuerdo con las Normas internacionales establecidas en la Declaración de Helsinki para la protección de los sujetos de investigación, el cual fue aprobado por el Comité de Ética del Consejo de Desarrollo Científico Humanístico, Tecnológico y de las Artes (CDCHTA) de la Universidad de Los Andes, explicándosele la naturaleza del estudio y la importancia del mismo. Se les elaboró una historia clínica, registrándose los datos demográficos de cada uno de ellos, sus antecedentes personales patológicos y no patológicos, antecedentes familiares, hábitos psicobiológicos y los hallazgos del

examen físico. Se le realizó un examen físico completo evaluándose cada uno de los aparatos y sistemas (cardiovascular, respiratoria, abdominal, neurológico), presencia o no de bocio y ginecomastia. Se hizo énfasis en el área endocrinológica y en el examen de los genitales externos, contenido de las bolsas escrotales, dimensiones y forma de los testículos, descartar la presencia de dilataciones venosas del plexo pampiniforme y dimensiones del pene.

Análisis de Semen: las muestras de semen, se obtuvieron siguiendo instrucciones especiales y según las normas de las OMS. En cada semen se realizaron dos estudios: con la muestra en fresco se evaluaron los parámetros seminales convencionales (características físicas y estudio citomorfológico), según Manual de la OMS³⁶. El análisis fue realizado por los miembros del Laboratorio de Andrología de la ULA, determinándose: pH, concentración espermática/mL y total, porcentaje de motilidad, vitalidad y morfología espermática, descartar leucocitospermia. En el segundo estudio, con la muestra fijada y trasladada al Instituto de Inmunología "Luis Pasteur", se evaluó la integridad de la cromatina espermática mediante citometría de flujo utilizando el procedimiento para SCSA, basado en el método de Evenson y Jost³⁷ con modificaciones menores por Cruz y col.³⁸. Los resultados del Índice de Fragmentación del ADN espermático (IDF) fueron expresados en porcentajes y considerados como normales cuando los mismos se encontraron por debajo del 30%.

Análisis de Colinesterasas: Los niveles de colinesterasas AChE y PChE se determinaron en muestras de sangre capilar, empleando un procedimiento cinético basado en el Método de Ellman³⁹, utilizando un equipo portátil para el trabajo de campo, Test-Mate OP field kit (EQM Research Inc., USA); el Test Mate Assay Kit Modelo 460 fue empleado para la

determinación de AChE y el Modelo 470, para PChE. Se realizó usando 10 μ L de sangre obtenido por capilaridad, el cual se colocó en un vial conteniendo los correspondientes reactivos y pasado al analizador, previamente agitado por 15 segundos, luego se retiró del mismo y se le colocó el Reactivo de Ellman, nuevamente fue colocado en el analizador y luego de un minuto de incubación, se leen los valores de AChE. El mismo procedimiento se aplica para la determinación de PChE utilizando 10 μ L de muestra de plasma en vez de sangre total. Se consideran anormales los valores menores a 75% y 70% de actividad de colinesterasas plasmática y eritrocitaria, respectivamente, respecto a los valores normales, los cuales indican exposición a organofosforados ó carbamatos aunque los síntomas pueden no aparecer hasta que las cifras de estas enzimas se han reducido a 20% o menos ^{4,11,12}.

Análisis estadístico: Los datos fueron procesados en SPSS ¹⁵ y se presentaron en tablas y gráficos; las variables categóricas en números y porcentajes, las variables continuas en promedios y desviaciones estándar. Para establecer diferencias entre las variables continuas, en vista de que mostraron distribución normal, se utilizaron el análisis de varianza (ANOVA) para comparar los grupos de edad y la T de Student para muestras independientes, para las demás variables. Para establecer la asociación entre las variables categóricas se aplicó el Chi Cuadrado. Se realizó una matriz de correlación de Pearson entre las variables. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Se estudiaron 64 trabajadores agrícolas expuestos ocupacionalmente a plaguicidas, cuyas edades se distribuyeron según las siguientes: la edad del grupo con mayor número de participantes (37%) fue entre 18-28 años, seguida del grupo entre 29-39 años (33%)

y finalmente el grupo de mayores de 40 años (30%).

De acuerdo al tiempo de exposición, la mayor proporción (56%) de los participantes tienen más de 3 años de exposición continua a plaguicidas, el 21% tienen de 2 - 3 años de exposición y finalmente el grupo de < 1 año de exposición constituye un 9%.

Según el número de días laborables de exposición por semana, encontramos que la mayoría de los trabajadores (68%) se dedican al trabajo de fumigación de 1 a 3 días por semana, el 3% fumiga diariamente y el 8% una ó dos veces al mes. El 3% de los encuestados, no son fumigadores pero trabajan manipulando plaguicidas como vendedores de estos productos o como encargados de su almacenaje.

Al realizar la distribución de los pacientes de acuerdo a los niveles de PChE, encontramos que un 83% de los trabajadores presenta niveles alterados, con valores menores del 75% de la actividad enzimática normal, siendo este resultado un indicativo de exposición reciente a plaguicidas organofosforados y carbamatos (Figura 1A).

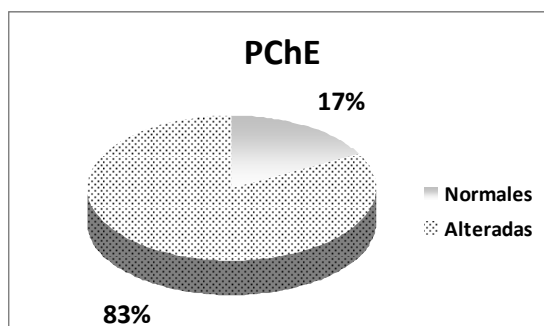


Figura 1 A. Distribución de los trabajadores de acuerdo a sus niveles de colinesterasa en plasma (A) y eritrocitaria (B).

Con respecto al nivel de AChE, un biomarcador de exposición crónica a los plaguicidas organofosforados y carbamatos, encontramos que el 25% de los trabajadores presentó valores anormales de AChE, que corresponden a valores menores del 70% de la actividad enzimática normal (Figura 1B).

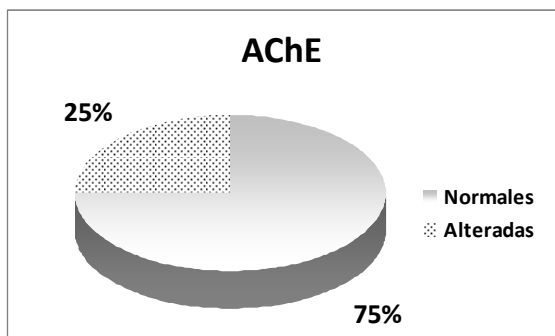


Figura 1 B. Distribución de los trabajadores de acuerdo a sus niveles de colinesterasa en plasma (A) y eritrocitaria (B).

Distribuidos por edad (Tabla I), la mayor proporción de trabajadores expuestos (30%) correspondió al grupo menor de 28 años, debido a que la mayoría de los fumigadores o los que manejan plaguicidas son jóvenes que no se protegen adecuadamente, no usan todos los elementos de protección recomendados y en muchos casos utilizan solamente botas cuando realizan esta actividad.

Tabla I. Porcentaje de casos normales y alterados de colinesterasa plasmática en relación con los rangos de edad

EDAD	19-29 años	29-39 años	≥40 años	Total
PChE normal	4 (15,4%)	5 (23,8%)	4 (16,7%)	13 (18,3%)
PChE alterada	22 (84,6%)	16 (76,2%)	20 (83,3%)	58 (81,7%)

En la Tabla II se presentan los niveles de las colinesterasas eritrocitaria y plasmática en los trabajadores agrícolas que laboran en Bailadores, Municipio Rivas Dávila, Estado Mérida, Venezuela. En general, se puede apreciar una disminución significativa en los promedios de la actividad de colinesterasas entre los casos normales y alterados, tanto para la colinesterasa eritrocitaria ($\rho < 0,0001$) así como para la plasmática ($\rho < 0,0001$).

Tabla II. Niveles de colinesterasas eritrocitaria y plasmática en los trabajadores agrícolas del Municipio Rivas Dávila del Estado Mérida, Venezuela, Año 2009.

		N (%)	Promedio (U/ml)	Intervalo de Confianza 95%
Colinesterasa Eritrocitaria	Normal	48 (75%)	3,95	3,53 – 4,37
	Alterado	16 (25%)	2,72	2,56 – 2,88
Colinesterasa Plasmática	Normal	11 (17%)	2,08	1,83 – 2,33
	Alterado	53 (83%)	1,43	1,11 – 1,75

Con respecto a la integridad de la cromatina espermática (Tabla III), encontramos que el 72% de la muestra (N=46) presentó alteración de la misma, en comparación con apenas el 28% de aquellos con niveles normales del ADN espermático ($X = 35 \pm 12$). Al distribuir los trabajadores con base a sus edades y los diferentes parámetros del semen estudiados, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en relación con la densidad espermática del grupo > 40 años vs el grupo de 29–39 años ($62,2 \pm 38,5$ y $88,48 \pm 28,9$, respectivamente; $\rho < 0,02$); el porcentaje de

morfología espermática del grupo > 40 años vs el grupo de 29–39 años ($45,8 \pm 15,8$ y $57,24 \pm 10,4$, respectivamente; $\rho = 0,015$) y la vitalidad espermática también del grupo > 40 años vs el grupo de 29–39 años ($43,90 \pm 14,5$ y $56,52 \pm 10,19$, respectivamente; $\rho < 0,005$).

Al distribuir los trabajadores con base a la fragmentación del ADN espermático y de acuerdo a los niveles de colinesterasa plasmática (Tabla IV), se encontró que el grupo que tenía el porcentaje más elevado del ADN fragmentado era el grupo que tenía

niveles bajos de colinesterasa plasmática (66%). Cuando se separaron los trabajadores con base a grupos de edad, el grupo que mostró más afectación fue el mayor de 40 años, con una asociación estadísticamente significativa entre los niveles anormales de colinesterasa y la mayor frecuencia de anomalías en el IDF espermático ($p=0,02$).

Tabla III. Niveles de colinesterasa eritrocitaria y plasmática, índice de fragmentación del ADN espermático, densidad espermática, % de morfología espermática y vitalidad espermática en la población estudiada según rangos de edad.

Variables	18-28 años N: 24	29-39 años N: 21	≥ 40 años N: 19
Colinesterasa eritrocitaria	78,69 ± 16,4	75,48 ± 11,3	80,42 ± 15,5
Colinesterasa plasmática	59,19 ± 14,7	64,19 ± 17,2	66,13 ± 15,9
Índice de fragmentación	35,58 ± 11,7	32,23 ± 9,9	36,57 ± 7,6
Densidad espermática	89,89 ± 38,7	88,48 ± 28,9	62,2 ± 38,5*
% morfología espermática	50,71 ± 16,7	57,24 ± 10,4	45,8 ± 15,8 †
Vitalidad espermática	50,58 ± 15,6	56,52 ± 10,19	43,90 ± 14,5 ††

* $p < 0,02$, >40 años vs 18-28 años; † $p=0,015$, >40 años vs 29-39 años; †† $p < 0,005$, >40 años vs 29-39 años, por ANOVA.

Tabla IV. Índice de fragmentación del ADN normal (IDF < 30%) y anormal (IDF ≥ 30%), niveles normales y alterados de colinesterasa en relación con los rangos de edad.

Variables	19-29 años	29-39 años	≥ 40 años	Total
PChE Normal	4 (15,4%)	5 (23,8%)	4 (16,7%)	13 (18,3%)
PChE Alterada	22 (84,6%)	16 (76,2%)	20 (83,3%)	58 (81,7%)
IDF < 30%	9 (34,6%)	10 (47,6%)	1 (5,3%)	20 (30,3%)
IDF ≥ 30%	17 (65,4%)	11 (52,4%)	18 (94,7%)*	46 (69,7%)

* $p=0,02$ (Chi Cuadrado)

Al asociar el IDF espermático normal (IDF < 30%) y anormal (IDF ≥ 30%) con las diferentes variables del semen evaluadas según la OMS (Tabla V), se encontró una relación importante entre el ADN más alterado y la menor densidad espermática (75,98 ± 37,79 vs 97,00 ± 27,91; $p=0,019$), menor porcentaje de morfología normal (48,98 ± 15,59 vs 57,11 ± 13,02;

$p=0,041$) y menor vitalidad espermática (47,83 ± 14,17 vs 58,39 ± 11,64; $p=0,004$).

Al establecer una relación entre las variables IDF espermático, la densidad espermática (millones/mL), la morfología normal (%), y la vitalidad espermática se encontró una correlación lineal negativa o inversa, es decir, a medida que se incrementa el IDF espermático

disminuyen las densidades espermáticas, la morfología normal de los espermatozoides y la vitalidad de los mismos (Figura 2).

Tabla V. Densidad espermática, % de morfología normal de los espermatozoides y la vitalidad en relación al índice de fragmentación del ADN normal (IDF < 30%) y anormal (IDF ≥ 30%) en la población estudiada.

Variable	IDF < 30% N=18	IDF ≥ 30% N=46
Densidad Espermática	97,00 ± 27,91	75,98 ± 37,79 *
% Morfología Espermática	57,11 ± 13,02	48,98 ± 15,59 †
Vitalidad Espermática	58,39 ± 11,64	47,83 ± 14,17 ††

*p=0,019; † p=0,041; †† p=0,004; IDF ≥ 30% vs IDF < 30%, por ANOVA.

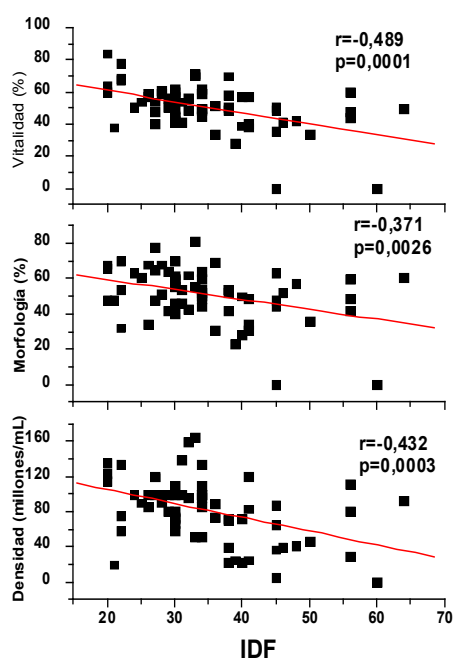


Figura 2. Resultados del análisis de correlación entre el Índice de Fragmentación de ADN espermático (IDF) con la concentración espermática, la morfología normal y la vitalidad espermática.

DISCUSIÓN

En este grupo de hombres se analizó el grado de fragmentación del ADN espermático mediante la técnica SCSA, junto con el análisis del semen, según los criterios de la OMS, y los niveles de colinesterasas en sangre.

La determinación de la actividad de colinesterasas, tanto plasmática como eritrocitaria, nos permitió establecer que los trabajadores de esta muestra habían estado expuestos a plaguicidas y en particular a organofosforados y carbamatos. Los niveles de colinesterasa plasmática revelaron que del total de la población, 53 trabajadores, lo cual representa un 83% de la muestra, presentaron niveles alterados de la enzima. Distribuidos por edad, la mayor proporción correspondió al grupo menor de 28 años, debido tal vez a que por desinformación no siguieron las recomendaciones mínimas para el uso de los plaguicidas.

Cuando relacionamos el Índice de Fragmentación del ADN espermático con los niveles de colinesterasas, observamos que los trabajadores con valores más altos del Índice de Fragmentación del ADN espermático fueron los que presentaron niveles anormalmente bajos de colinesterasa, lo cual predominó en los trabajadores mayores de 40 años.

Al evaluar el semen en fresco de todos los trabajadores, siguiendo los criterios establecidos por la OMS, encontramos una diferencia significativa entre el grupo mayor de 40 años con relación a los otros grupos. Llama la atención que aunque estos parámetros seminales están alterados, no alcanzan a estar por debajo de los valores de referencia para considerarlos anormales. Todos estos cambios podrían estar relacionados con el factor edad de los pacientes, al cual se suma el efecto nocivo de los plaguicidas.

Nuestros hallazgos se asemejan a los obtenidos en los trabajos de Padungtod y col.⁴⁰, quienes encontraron reducción significativa de la concentración espermática ($35,9 \times 10^6$ vs $62,8 \times 10^6$, $\rho < 0,01$) y del porcentaje de la motilidad (57% vs 61% , $\rho = 0,13$) en sujetos expuestos a plaguicidas. Observaciones similares son las comunicadas por Yucra y col.⁵, los cuales concluyeron que en todos aquellos trabajadores expuestos a estas sustancias, presentaron reducciones significativas en el volumen seminal, el porcentaje de motilidad, el porcentaje de espermatozoides con morfología normal, los niveles de hormona luteinizante, de testosterona y la concentración de zinc, así como un aumento de la licuefacción, pH, porcentaje de espermatozoides inmaduros y la concentración de leucocitos. Recio-Vega y col.⁴¹, demostraron disminuciones significativas en la concentración de espermatozoides.

La investigación de Contreras y cols.⁴² demostró que la vitalidad y la integridad de la membrana espermática disminuyen de manera significativa, en relación dosis dependiente, como consecuencia de la acción de estas sustancias sobre el ADN y las proteínas, debido a sus propiedades alquilantes y electrofílicas. Más recientemente en nuestro país, Mármod y col.⁴³ encontraron que al evaluar un grupo de trabajadores expuestos a plaguicidas, encontraron alteraciones en diferentes variables espermáticas, tales como la concentración espermática, la motilidad y la vitalidad.

De los pacientes de nuestro estudio, 46 presentaron IDF espermático igual ó superior al 30%, lo que representa un 69,7% de la muestra. La distribución por grupos de edades muestra que los más afectados son los mayores de 40 años, lo cual podría explicarse por el efecto edad, puesto que a medida que aumenta la edad aumenta el grado de fragmentación del ADN espermático. Sin embargo, es de hacer

notar que el grupo que le sigue es de los más jóvenes, entre 18 y 28 años, en quienes los mecanismos protectores que eliminan y/o reparan los espermatozoides alterados son más eficientes; por lo tanto, es posible que otros factores presentes en el medio ambiente sean los causantes de esa alteración.

Cuando estudiamos la relación entre el IDF espermático y los parámetros seminales, se encontró que los hombres con $IDF \geq 30\%$ presentaron niveles más bajos de densidad espermática que aquellos con $IDF < 30\%$, menor porcentaje de morfología espermática normal y menor vitalidad espermática, valores que no estuvieron por debajo de los mínimos de referencia para considerarlos alterados. Estos hallazgos se corresponden con los del estudio de Evenson y Wixon⁴⁴ en el cual un grupo de hombres jóvenes que vivían en una zona rural expuestos a plaguicidas tenían altos niveles de abortos y altas tasas de infertilidad, con parámetros seminales normales según la OMS, que no explicaban los problemas mencionados. Cuando a esos trabajadores se les realizó el análisis de la fragmentación del ADN espermático, los autores encontraron niveles elevados de los mismos, estableciendo una correlación importante entre la fragmentación del ADN de los espermatozoides y las altas tasas de abortos e infertilidad. Además, se comprobó una correlación negativa entre la cromatina espermática alterada y los parámetros seminales, lo cual nos permitió concluir que el SCSA es una excelente herramienta para el diagnóstico y pronóstico de la infertilidad masculina.

Nuestras observaciones aportan información sobre el manejo inadecuado de agroquímicos y de plaguicidas en particular, y sus efectos nocivos sobre la salud de los trabajadores del campo, lo cual no es un hecho aislado como el que hemos podido constatar en Bailadores,

sino que es general en la explotación de la tierra en nuestro país. A pesar de que existe legislación sobre el uso de los agroquímicos, ocurre como en otras actividades, el irrespeto a las leyes, creando mayores riesgos para nuestro deteriorado medio ambiente y para nuestros recursos naturales.

CONCLUSIONES

Con base a los resultados de este estudio y las evidencias recogidas en la comunidad rural de Bailadores, podemos afirmar que la mayoría de las personas que allí trabajan en labores agrícolas, no cumplen con las normas fundamentales para el manejo de agroquímicos y de plaguicidas en particular, sufriendo las consecuencias de la exposición diaria a esas sustancias tóxicas, las cuales no solo afectan su salud, sino también contribuyen al deterioro del medio ambiente, provocando además daños irreversibles en la biodiversidad.

Encontramos un alto porcentaje de alteraciones en el material genético (ADN) de los espermatozoides en este grupo de trabajadores, expresado a través de una nueva técnica de estudio, el SCSA, cuyos resultados contrastan con los obtenidos de las variables del semen, las cuales encontramos con mínimas alteraciones. Este estudio además nos permitió poner en práctica una tecnología para evaluar la capacidad funcional de los espermatozoides, la cual, de acuerdo con los resultados de diferentes investigadores en biología y medicina de la reproducción, abre nuevos horizontes en la investigación de la infertilidad masculina.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo recibió financiamiento del Consejo de Desarrollo Científico Humanístico, Tecnológico y Artes (CDCHTA) de la Universidad de Los Andes con el Proyecto M-911-07-07-A y Proyecto M-912-07-07-C, así como del FONACIT Proyecto S1-2002000281.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vingaard AM, Hnida C, Breinholt V, Larsen JC. Screening of selected pesticide for inhibition of CYP19 aromatase activity in vitro. *Toxicol In Vitro* 2000; 14: 227-234.
- Bonde J. Environmental factors. In: Comhaire FH (ed). *Male infertility, clinical investigation, cause evaluation and treatment*. London: Chapman and Hall; 1996. p. 267-284.
- Spira A, Multigner L. The effect of industrial and agricultura pollution on human spermatogenesis. *Hum Reprod* 1998; 13: 2041-42.
- Jaga K, Dharmani C. Sources of exposure to and public health implications of organophosphate pesticides. *Rev Panam Salud Publica* 2003; 14: 171-85.
- Yucra S, Rubio J, Gasco M, Gonzales C, Steenland K, Gonzales GF. Semen quality and reproductive sex hormone levels in Peruvian pesticide sprayers. *Int J Occup Environ Health* 2006; 12:355-361.
- Padungtod C, Lasley BL, Christiani DC, Ryan LM, Xu X. Reproductive hormone profile among pesticides factory workers. *J Occup Environ Med* 1998; 40(12): 1038-1047.
- Recio R, Ocampo-Gómez G, Morán-Martínez J, Borja-Aburto V, López-Cervantes M, Uribe M, Torres-Sánchez L, Cebrián ME. Pesticide exposure alters follicle – stimulating hormone levels in Mexican agricultural workers. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1160-1163.
- Heano S, Finkelman J, Albert L, De Koning H. *Plaguicidas y salud en las Américas*. Washington DC: OPS; 1993.
- Azaroff L. Biomarkers of exposure to organophosphorus insecticides among farmers' families in rural El Salvador: Factor associated with exposure. *Environ Res* 1999; 80:138-147.
- Reigart JR, Roberts JR. *Recognition and Management of pesticide poisoning*. 5th ed. Washington DC: Environmental Protection Agency; 1999.
- Cabanillas Moruno JL, Tamayo MF, Laynez Bretones F, Ledesma de Miguel J, López Miranda A, Planas de Alfonso C, Serrano Ramírez JL, Ventura Jiménez A (2001). *Plaguicidas: Protocolos de Vigilancia Sanitaria Específica*. Salud Laboral, OSALAN, Instituto Vasco de Seguridad y Salud Laborales, Abril. Disponible: www.euskadi.net
- Office of Environmental Health Hazard Assessment,

- Pesticide and Environmental Toxicology Section, California Environmental Protection Agency, Guidelines for physicians who supervise workers exposed to cholinesterase-inhibiting pesticides, 2002. Disponible: <http://oehha.ca.gov/pesticides/pdf/docguide2002.pdf>.
13. Sarkar R, Mohanakumar KP, Chowdhury M. Effects of an organophosphate pesticide, quinalphos, on the hypothalamus-pituitary-gonadal axis in adult male rats. *J Reprod Fertil* 2000; 118: 29-38.
 14. Mathew G, Vijayalaxmi KK, Abdul Rahiman M. Methyl parathion-induced sperm shape abnormalities in mouse. *Mutat Res* 1992; 280: 169-73.
 15. Thonneau P, Spira A. Prevalence of infertility: international data and problems of measurement. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 38: 43-52.
 16. Irvine DS. Epidemiology and etiology of male infertility. *Hum Reprod* 1998; 13(Supp.1): 33-44.
 17. Oliva A, Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Hum Reprod* 2001; 16: 1768-1776.
 18. Sobarzo C, Bustos-Obregón E. Sperm quality in mice acutely treated with parathion. *Asian J Androl* 2000; 2: 147-150.
 19. Contreras HR, Badilla J, Bustos-Obregón E. Morphofunctional disturbances of human sperm after incubation with organophosphorates pesticides. *Biocell* 1999; 23: 135-141.
 20. Poirot C, Cherruau B. Infertilidad masculina. Aspectos clínicos e investigaciones biológicas. *Acta Bioquím Clín Latinoamer* 2005; 39(2):225-241.
 21. Sociedad Española de Fertilidad. Utilidad del estudio de la estructura de la cromatina espermática en el diagnóstico y tratamiento de la infertilidad. 2006.
 22. Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K, de Angelis P, Claussen OP. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Human Reprod* 1999; 14:1039-1049.
 23. Larson KL, De Jonge CJ, Barnes AM, Jost LK, Evenson DP. Sperm chromatin structure assay parameters as predictors of failed pregnancy following assisted reproductive techniques. *Human Reprod* 2000; 15:1722.
 24. Evenson DP, Larson KL, Jost LK. Sperm Chromatin Structure Assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J Androl* 2002; 23:25-43.
 25. Muratori M., Piomboni P, Baldi E, Filimberti E, Pecchioli P, Moretti E, Gambera L, Baccetti B, Biagiotti R, Forti G, Maggi M. Functional and ultrastructural features of DNA-fragmented human sperm. *J Androl* 2000; 21:903-912.
 26. Duru NK, Morshedi MS, Schuffner A, Oehninger S. Cryopreservation thawing of fractionated human spermatozoa is associated with membrane phosphatidylserine externalization and not DNA fragmentation. *J Androl* 2001; 22:646-651.
 27. Weng SL, Taylor SL, Morshedi M, Schuffner A, Duran EH, Beebe S, Oehninger S. Caspase activity and apoptotic markers in ejaculated human sperm. *Mol Hum Reprod* 2002; 8:984-991.
 28. Benchaïd M, Braun V, Lornage J, Hadj S, Salle B, Lejeune H, Guérin JF. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique. *Hum Reprod* 2003; 18:1023.
 29. Oger I, Da Cruz C, Panteix G, Menezo Y. Evaluating human sperm DNA integrity: relationship between 8-hydroxydeoxyguanosine quantification and the sperm chromatin structure assay. *Zygote* 2003; 11:367-371.
 30. Tao Y, Zhou B, Xia G, Wang F, Wu Z, Fu M. Exposure to L-ascorbic acid tocopherol facilitates the development of porcine denuded oocytes from metaphase I to metaphase II and prevents cumulus cells from fragmentation. *Reprod Domest Anim* 2004; 39:52.
 31. Tesarik J, Greco E, Mendoza C. Late, but not early, paternal effect on human embryo development is related to sperm DNA fragmentation. *Hum Reprod* 2004; 19:611-615.
 32. Lambard S, Galeraud-Denis I, Martin G, Levy R, Chocat A, Carreau S. Analysis and significance of mRNA in human ejaculated sperm from normozoospermic donors: relationship to sperm motility and capacitation. *Mol Hum Reprod* 2004; 20:125-129.
 33. Ståhl O, Eberhard J, Jepson K, Spano M, Cwikiel M, Cavallin-Ståhl E, Giwercman A. The impact of testicular carcinoma and its treatment on sperm DNA integrity. *Cancer* 2004; 15:1137-1144.
 34. Sergerie M, Laforest G, Bujan L, Bissonnette F, Bleau G. Sperm DNA fragmentation: threshold value in male fertility. *Hum Reprod* 2005; 20:3446-3451.

35. Schmid TE, Eskenazi B, Baumgartner A, Marchetti F, Young S, Weldon R, Anderson D, Wyrobek AJ. The effects of male age on sperm DNA damage in healthy non-smokers. *Hum Reprod* 2007; 22:180-187.
36. Organización Mundial de la Salud. Manual de laboratorio de la OMS para el examen del semen humano y de la interacción entre el semen y el moco cervical. Cuarta edición. Editorial Panamericana 2001.
37. Evenson D, Jost L. Sperm chromatin structure assay: DNA denaturability. *Methods Cell Biol* 1994;42 Pt B:159-176.
38. Cruz I, Colmenares M, Berrueta-Carrillo L, Gomez-Perez R, Montes H, Berrueta L, Salmen S, Osuna JA. Evaluación de la calidad del espermatozoide humano: comparación entre la integridad del AND espermático y variables del semen. *Invest Clin* 2010;51:87-99.
39. Ellman GL, Courtney D, Andres V Jr, Featherstone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol* 1961; 7:88-95.
40. Cabanillas Moruno, J.L., Tamayo, M.F., Laynez Bretones, F., Ledesma de Miguel. J., López Miranda, A., Planas de Alfonso, C., Serrano Ramírez, J.L., zVentura Jiménez, A. Plaguicidas: Protocolos de Vigilancia Sanitaria Especifica. Salud Laboral, OSALAN, Instituto Vasco de Seguridad y Salud Laborales, Abril, 2001. Disponible: www.euskadi.net.
41. Padungtod C, Savitz DA, Overstreet JW, Christiani DC, Ryan LM, Xu X. Occupational pesticide exposure and semen quality among Chinese workers. *J Occup Environ Med* 2000; 42:982-992.
42. Recio-Vega R, Ocampo-Gómez G, Borja-Aburto VH, Moran-Martínez J, Cebrian-García ME. Organophosphorus pesticide exposure decreases sperm quality: association between sperm parameters and urinary pesticide levels. *J Appl Toxicol*. 2008; 28(5):674-680.
43. Contreras HR, Badilla J, Bustos-Obregón E. Morphofunctional disturbances of human sperm after incubation with organophosphate pesticides. *Biocell* 1999; 23:135-41.
44. Mármol ML, Fernández DJ, Sánchez B, Sirit Y. Perfil seminal en trabajadores expuestos a plaguicidas inhibidores de la colinesterasa. *Invest Clin* 2003; 44:105-117.
45. Evenson DP, Wixon R. Environmental toxicants cause sperm DNA fragmentation as detected by the Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA). *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 1: 207 (2 Suppl):532-537.

HEMIHIPERPLASIA AISLADA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Marcos M. Lima¹, Mayela Guillén¹, Gloria Da Silva², Lilia Uzcátegui¹, Yajaira Briceño¹, Maracelly Mederico¹, Victor Gil¹.

Unidad de Endocrinología¹ y Unidad de Genética Médica². Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo es dar a conocer un caso de hemihiperplasia aislada.

Caso Clínico: Escolar femenina de 7 años de edad con antecedente patológico de tumor de Wilms diagnosticado a los 11 meses, quien es referida a la Unidad de Endocrinología del IAHULA por presentar asimetría congénita del hemicuerpo derecho. Al examen físico se evidencia un peso de 25,500 Kg (P75-90), talla 137 cm (>P97), índice de masa corporal 13,6 Kg/m² (P25-50), brazada 135 cm. Facies asimétricas, raíz y puente nasal anchos, narinas asimétricas, labios gruesos, paladar alto, asimetría de lengua, encías hipertróficas. Vello púbico y mamas Tanner I, labios mayores asimétricos. Longitud de las extremidades inferiores: derecha 74 cm, izquierda 70,5 cm. Escoliosis con asimetría de omóplatos. La radiografía de mano y muñeca izquierda reporta una edad ósea de 8 años. Se solicita eco pélvico que reporta útero de longitud 1,4 cm, antero-posterior 0,8 cm, transversal 1,7 cm, sin alteraciones.

Conclusiones: La paciente fue diagnosticada con hemihiperplasia, un crecimiento asimétrico de una o más regiones del cuerpo, y su incidencia se estima en 1 de cada 86.000 nacidos vivos. Esta entidad clínica es de aparición esporádica y ocurre por alteraciones en 11p15, principalmente por disomía uniparental paterna, o por defectos en la metilación de los genes LIT1 y H19, lo cual puede provocar sobreexpresión del IGF-2 causando talla alta y mayor predisposición a neoplasias malignas de estirpe embrionario como tumor de Wilms.

Palabras clave: Hemihiperplasia, hemihipertrofia, tumor de Wilms.

ABSTRACT

Objective: The objective of this paper is to divulge a case of isolated hemihyperplasia.

Clinical Case: A seven-year old schoolgirl with pathological history of Wilms' tumor, diagnosed at 11 months, was referred to the Endocrinology Unit of Los Andes University Hospital because of congenital asymmetry of right hemicorpus. At clinical examination she exhibited: weight 25.5 kg (P75-90); height 137 cm (>P97); body mass index 13.6 kg/m² (P25-50); arm span 135 cm; asymmetrical facies; broad radix and nasal bridge; asymmetrical nostrils; thick lips; high palate; asymmetry of the tongue; gingival enlargement; pubic hair and breasts at Tanner stage I; asymmetrical labia majora; unequal length of lower extremities, the right lower limb measuring 74 cm and the left, 70.5 cm; scoliosis and scapular asymmetry. X-ray of left hand and wrist yielded bone age of 8 years. Pelvic ultrasound evaluation revealed uterine length of 1.4 cm, anteroposterior diameter of 0.8 cm, and transverse diameter of 1.7 cm with no alterations.

Conclusion: Patient was diagnosed with hemihyperplasia, an asymmetrical growth of one or more regions of the body, whose incidence is estimated at one in 86,000 live births. This condition is sporadic and occurs as a result of alterations at 11p15, mainly due to paternal uniparental disomy or LIT1 and H19 methylation abnormalities, which can cause IGF-2 overexpression, resulting in excessively tall stature and

Artículo recibido en: Febrero 2011. Aceptado para publicación en: Abril 2011.

Dirigir correspondencia a: Dr. Marcos M. Lima: marcoslimamedical@hotmail.com

greater propensity to malignant embryonic neoplasia such as Wilm's tumor.

Key words: hemihiperplasia, hemihypertrophy, Wilms tumor.

Rev Venez Endocrinol Metab 2011;9(2): 79 - 83

INTRODUCCIÓN

La hemihiperplasia es una anomalía de la proliferación celular que conlleva a sobrecrecimiento asimétrico de una o más regiones del cuerpo. El término hemihiperplasia ha sustituido en la actualidad al término hemihipertrofia, debido a que describe con mayor exactitud el incremento en el número de células encontrado en estos pacientes¹.

La incidencia de hemihiperplasia aislada se estima en 1 de cada 86.000, y se asocia con un mayor riesgo de presentar durante la infancia ciertos tipos de neoplasias malignas como tumor de Wilms¹. Esta entidad clínica es de aparición esporádica en casi todos los casos reportados, y ocurre por alteraciones en 11p15 (brazo corto del cromosoma 11, región 15) principalmente por disomía uniparental paterna, o por defectos en la metilación de los genes LIT1 y H19²⁻³.

La hemihiperplasia aislada desde el punto de vista anatómico puede clasificarse como: hemihiperplasia compleja, la cual compromete la mitad del cuerpo, incluyendo al menos un brazo y una pierna, pudiendo las partes afectadas ser contralaterales o ipsilaterales, y la hemihiperplasia simple, la cual compromete solo una extremidad⁴. Incluso existen casos en donde se observa hemihiperplasia facial, sin compromiso de las extremidades⁵.

Presentamos el caso de una paciente femenina de 7 años de edad, quien cursa con hemihiperplasia aislada compleja.

CASO CLÍNICO

Paciente escolar femenina de 7 años de edad, natural y procedente de Barinas, quien es referida a la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes por presentar talla alta y asimetría del hemicuerpo derecho con respecto al izquierdo.

Es producto de IV gesta, simple, a término, mal controlada, complicada con hipertensión arterial. Obtenida por cesárea segmentaria debido a período intergenésico prolongado (18 años), peso al nacer 3,800 Kg, talla al nacer: 51 cm, evidenciándose asimetría corporal en período neonatal (mayor desarrollo del hemicuerpo derecho), desarrollo psicomotor normal.

Dentro de sus antecedentes patológicos personales destaca hematuria macroscópica a los 11 meses de vida, realizándose ecsonograma renal en el cual se evidencia tumoración en riñón derecho, que ameritó realización de nefrectomía derecha un mes después, obteniendo como resultado histopatológico un Tumor de Wilms, recibiendo posteriormente 18 sesiones de quimioterapia, permaneciendo en la actualidad bajo control regular por los servicios de Nefrología y Oncología del mismo centro asistencial.

En cuanto a los antecedentes familiares, madre talla 158 cm, con hipertensión arterial, colecistectomía por litiasis vesicular en el año 2001, padre talla 156 cm, con litiasis renal, potencial genético de talla 150 ± 9 cm, hermana de 23 años con enfermedad ulceropéptica,

dos tías maternas con antecedente de cáncer de colon, tío materno fallecido por cáncer de páncreas.

Al examen físico presenta un peso de 25,500 Kg (P75-P90), talla de 137 cm (>P97), predicción de talla adulta: 176 ±9 cm (por encima del potencial genético), circunferencia cefálica 51,5 cm (P25-P50), índice de masa corporal 13,6 Kg/m² (P25-50), segmento superior 63 cm, segmento inferior 74 cm, brazada 135 cm. Normocefalia, con facies asimétricas, epicanto bilateral, raíz y puente nasal anchos, narinas asimétricas (derecha de mayor tamaño), labios gruesos, paladar alto, asimetría de lengua (lado derecho de mayor tamaño), encías hipertróficas. Pabellones auriculares en asa. Evaluación cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen con cicatriz lineal en hipocondrio derecho que se extiende hasta epigastrio de 12 cm de longitud, no presenta visceromegalias. Vello púbico y mamas Tanner I, con asimetría de labios mayores. Extremidades asimétricas, con mayor longitud de hemicuerpo derecho, circunferencia del brazo derecho 18,5cm, circunferencia del brazo izquierdo 14 cm, circunferencia del muslo derecho 35 cm, circunferencia del muslo izquierdo 31 cm, longitud de las extremidades inferiores: derecha 74 cm, izquierda 70,5 cm (figuras 1 y 2). Escoliosis de columna vertebral con asimetría de omóplatos (figura 3). Funciones neurológicas sin alteraciones.

Los exámenes paraclínicos de hematología completa y química sanguínea se encontraban sin alteraciones. Se solicita radiografía de mano y muñeca izquierda que reporta una edad ósea de 8 años para una edad cronológica de 7 años. Se solicita eco pélvico que reporta útero de longitud 1,4 cm, antero-posterior 0,8 cm, transversal 1,7 cm, sin alteraciones. La velocidad de crecimiento en 5 meses fue de 9,6 cm/año (>P97).

Se solicita determinación de factor de crecimiento similar a la insulina tipo -1 (IGF-1) basal que reporta 102 ng/mL (valor de referencia del ensayo en niños de 6-9 años: 85-230 ng/mL).



Fig. 1. Vista anterior de la paciente, donde se evidencia una asimetría importante debida a la hiperplasia del hemicuerpo derecho en comparación con el izquierdo.



Fig. 2. Vista de ambos miembros inferiores en posición sentada, donde se evidencia la hemihiperplasia del miembro inferior derecho con respecto al izquierdo.



Figura 3. Vista posterior de la paciente donde se observa la escoliosis de columna vertebral y la asimetría de omóplatos (derecho más bajo con relación al izquierdo).

DISCUSIÓN

La hemihiperplasia se define como el crecimiento asimétrico en tamaño o longitud de una o más regiones del cuerpo. Este crecimiento puede afectar solo los tejidos blandos, pero generalmente compromete también el esqueleto subyacente; sin embargo resulta difícil distinguir la hemihiperplasia patológica de las variantes normales que pueden presentarse en todos los sujetos ^{6,7}. Rush y Steiner en una serie de 1000 reclutas norteamericanos sanos encontraron que solo el 23% tenían extremidades inferiores de igual longitud, y la discrepancia promedio para el 77% restante era de 0,75 cm, lo cual constituye una discrepancia promedio de longitud entre ambos miembros inferiores de 0,9%⁸. Por su parte Pappas y Nehme en una serie de 70 niños que tenían hemihiperplasia aislada encontraron una discrepancia promedio de longitud de miembros inferiores de 1,1 cm (3,9%) al año de vida, 1,9 cm (3,9%) a los 5 años, 2,7 cm

(4,2%) a la edad de 10 años, y 2,8 cm (3,4%) en la adultez ⁹. En nuestra paciente la diferencia de longitud entre ambos miembros inferiores es de 3,5 cm (4,7%), y basados en la clasificación de Hoyme y cols., puede ser clasificada como una hemihiperplasia aislada compleja, ya que compromete la mitad del cuerpo (derecha) incluyendo la extremidad superior e inferior, en este caso ipsilateral ⁴.

La talla alta, motivo de consulta de la paciente, puede obedecer a diferentes causas, entre las cuales tenemos variantes de la normalidad como talla alta familiar, causas nutricionales como la obesidad, causas endocrinas como el exceso de hormona de crecimiento, y causas genéticas. En el síndrome de hemihiperplasia hay una supresión de los mecanismos normales de crecimiento, lo cual no solo resulta en sobrecrecimiento regional, sino que también puede repercutir en la talla total⁶. Además esta misma alteración en los mecanismos de hipertrofia e hiperplasia celular predispone a un mayor riesgo de tumores malignos intra-abdominales, tales como tumor de Wilms, carcinoma adrenal y hepatoblastoma, destacando que nuestra paciente presentó tumor de Wilms antes del primer año de vida. Miller y cols., revisaron retrospectivamente los registros de 440 niños con diagnóstico de tumor de Wilms entre los años 1940 y 1963, e identificaron 3 niños (0,7%) que tenían hemihiperplasia¹⁰. En 1976 el grupo de estudio de Tumor de Wilms en los Estados Unidos encontró que de 547 niños con esta neoplasia, 16 de ellos (3%) presentaban hemihiperplasia congénita¹¹. Resulta interesante, que Shuman y cols., al estudiar niños con hemihiperplasia, encontraron que 4 (50%) de 8 niños con disomía uniparental de 11p15 presentaron neoplasias malignas y solo 6 (15%) de 40 niños sin alteración molecular presentaron tumores, lo cual sugiere que la disomía uniparental de 11p15 aumenta el riesgo de tumores malignos en esta población¹.

En cuanto a diagnósticos diferenciales, la hemihiperplasia puede presentarse como un síndrome aislado o como parte de otros síndromes tales como Beckwith-Wiedemann, neurofibromatosis, Klippel-Trénaunay-Weber y el síndrome de Proteus⁷. El síndrome de Beckwith-Wiedemann se caracteriza además del hipercrecimiento pre y postnatal, por macroglosia, defectos de la pared abdominal como onfalocele, visceromegalia y en un alto porcentaje hipoglicemia por hiperplasia de las células β pancreáticas; sin embargo la alteración genética en este síndrome al igual que en el de hemihiperplasia aislada se ubica en 11p15¹². Niemitz y cols., compararon las alteraciones epigenéticas constitucionales asociadas a la hemihiperplasia aislada con aquellas bien caracterizadas en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, particularmente las alteraciones en la impronta genómica en 11p15, encontrando que la frecuencia de hipermetilación del gen H19 en niños con hemihiperplasia y tumor de Wilms era significativamente más baja (3/15, 20%) que la frecuencia de esta alteración génica en niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann y tumor de Wilms (11/14, 79%). Estos resultados indican que los niños con hemihiperplasia y tumor de Wilms presentan diferencias epigenéticas con respecto a los niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann y este tumor¹³. La paciente de nuestro caso no presentaba características clínicas ni antecedentes neonatales compatibles con un Beckwith-Wiedemann.

La neurofibromatosis tipo 1 también puede cursar con hemihipertrofia, habitualmente simple, pero es condición sinequanon la presencia de máculas “café con leche” y de los neurofibromas¹⁴, los cuales no se evidenciaron en esta paciente. Por su parte, el síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber se distingue de la hemihipertrofia aislada por la presencia de malformaciones vasculares como venas varicosas, hemangiomas capilares cutáneos o subcutáneos o hemangiomas cavernosos de

extensión variable¹⁵; y el síndrome de Proteus se caracteriza por sobrecrecimiento de manos o pies, hiperplasia plantar, hemangiomas, lipomas, linfangiomas, macrocefalia e hiperostosis del cráneo¹⁶. Todas características clínicas no observadas en esta paciente.

Existen opciones terapéuticas de índole quirúrgico para los pacientes con hemihiperplasia, principalmente destinadas a mejorar la postura, así como la escoliosis que se desarrolla a causa de la asimetría de los miembros inferiores. La epifisiodesis consiste en remover parte del cartílago de crecimiento de la extremidad de mayor longitud permitiendo a la extremidad más corta alcanzar a ésta última, pero debe ser realizada en pacientes aún en crecimiento. En casos de que el paciente ya haya superado esta etapa, se practican las resecciones óseas; sin embargo, estos procedimientos quirúrgicos se reservan principalmente para pacientes con asimetrías mayores de 4 cm¹⁸.

Para finalizar, es fundamental la evaluación de estos pacientes a fin de detectar en forma temprana posibles neoplasias malignas como tumor de Wilms, carcinoma adrenal o hepatoblastoma, por lo cual se sugiere seguimiento con ultrasonido abdominal cada 3 a 6 meses hasta los 7 años y determinación de alfa feto proteína sérica cada 3 meses hasta los 4 años¹⁸.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shuman C, Smith AC, Steele L, Ray PN, Clericuzio C, Zackai E, Parisi MA, Meadows AT, Kelly T, Tichauer D, Squire JA, Sadowski P, Weksburg R. Constitutional UPD for chromosome 11p15 in individuals with isolated hemihyperplasia is associated with high tumor risk and occurs following assisted reproductive technologies. *Am J Med Genet* 2006; 140A: 1497-1503.
2. West PMH, Love DR, Stapleton PM, Winship IM. Paternal uniparental disomy in monozygotic twins discordant for hemihypertrophy. *J Med Genet* 2003; 40: 223-226.
3. Martin RA, Grange DK, Zehnbauser B, DeBaun MR. LIT1 and H19 methylation defects in isolated hemihyperplasia. *Am J Med Genet* 2005; 134A: 129-131.
4. Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL, Procopio F, Crooks W, Feingold M. Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy): report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review. *Am J Med Genet* 1998; 79: 274-278.
5. Urban PP, Bruening R. Congenital isolated hemifacial hyperplasia. *J Neurol* 2009; 256: 1566-1569.
6. Ballock RT, Wiesner GL, Myers MT, Thompson GH. Current concepts review hemihypertrophy. Concepts and controversies. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 1731-1738.
7. Leung AK, Fong JH, Leong AG. Hemihypertrophy. *J R Soc Promot Health* 2002; 122: 24-27.
8. Rush WA, Steiner HA. A study of lower extremity length inequality. *Am J Roentgenol* 1946; 56: 616-623.
9. Pappas AM, Nehme AM. Leg length discrepancy associated with hypertrophy. *Clin Orthop* 1979; 144: 198-211.
10. Miller RW, Fraumeni JF, Manning MD. Association of Wilms' tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. *N Engl J Med* 1964; 270: 922-927.
11. Pendergrass TW. Congenital anomalies in children with Wilms' tumor: a new survey. *Cancer* 1976; 37: 403-408.
12. Quijada Z, Salas A, Paoli M, Zerpa Y, Gordon O. Manifestaciones clínicas y paraclínicas en el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Caso clínico. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2006; 4: 34-38.
13. Niemitz EL, Feinberg AP, Brandenburg SA, Grundy PE, DeBaun MR. Children with idiopathic hemihypertrophy and Beckwith-Wiedemann syndrome have different constitutional epigenotypes associated with Wilms tumor. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 887-891.
14. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 2009; 123: 124-133.
15. Cohen MM Jr. Klippel-Trenaunay syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 93: 171-175.
16. Turner JT, Cohen MM Jr, Biesecker LG. Reassessment of the Proteus syndrome literature: application of diagnostic criteria to published cases. *Am J Med Genet* 2004; 130A: 111-122.
17. Surdam JW, Morris CD, DeWeese JD, Drvaric DM. Leg length inequality and epiphysiodesis: review of 96 cases. *J Pediatr Orthop* 2003; 23: 381-384.
18. Clericuzio CL, Martin RA. Diagnostic criteria and tumor screening for individuals with isolated hemihyperplasia. *Genet Med* 2009; 11: 220-222.

Instrucciones a los autores

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo es una revista arbitrada e indexada y considera para su publicación trabajos relacionados con esta especialidad. Publica editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, comunicaciones breves, cartas dirigidas al editor, conferencias de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de patologías endocrino-metabólicas, resúmenes presentados en congresos y programas de formación promovidos por sociedades científicas nacionales o internacionales.

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Primera página: Título del artículo: Corto, informativo y preciso. Nombre y apellido de los autores; afiliación institucional. Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia. Título en inglés.

Resumen: Elaborado con un máximo de 300 palabras, debe reflejar de forma clara y precisa el contenido del artículo. La estructura del resumen depende del tipo de artículo. A continuación, palabras clave: de 3 a 10. **Abstract:** Todos los trabajos deben incluir el resumen en inglés.

Revisión bibliográfica: Se recomienda una extensión máxima de 20 páginas. La estructura del resumen debe ser continua. Estructurar su contenido utilizando subtítulos. Incluir como máximo 40 referencias bibliográficas.

Artículo original: Resumen: Objetivos, métodos, resultados, conclusiones.

Introducción: Se describen los fundamentos y objetivos del trabajo.

Materiales y Métodos: Señalar tipo de trabajo, diseño, muestra, descripción del procedimiento utilizado, de los métodos analíticos y estadísticos aplicados.

Los estudios en humanos deben ir acompañados con la carta de aceptación ética del comité de investigación; los realizados con animales de laboratorio deben indicar si se han seguido las normas respecto al uso y cuidados de los mismos.

Resultados: No repetir en el texto todos los datos incluidos en tablas y figuras.

Discusión y conclusiones: Evitar afirmaciones no contrastadas y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos. Referencias Bibliográficas.

Caso clínico: Resumen: Objetivos, caso clínico y conclusiones.

Introducción: Intención o motivo de la presentación del caso.

Caso Clínico: Descripción con datos del paciente, motivo de consulta, enfermedad actual, antecedentes personales y familiares pertinentes, datos positivos al examen físico, de laboratorio y de imagenología; diagnóstico planteado, tratamiento y evolución.

Discusión y conclusiones: Destacar la importancia de la presentación del caso y evitar afirmaciones y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos. Referencias Bibliográficas.

Cartas al editor: Textos cortos en referencia a anteriores artículos publicados en la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Deberán expresar claramente la referencia del artículo previo con el que pretenden suscitar reflexiva y respetuosa controversia. La editorial remitirá copia de la carta al autor original, facilitando la publicación simultánea de la misma y su réplica si existiere. Su contenido debe estar resumido en un máximo de 500 palabras, se puede incluir una sola ilustración y 5 referencias. El contenido debe ser original y no haber sido publicado anteriormente. El comité editor de la revista decide acerca de la publicación de la misma. Los autores a quien se refiere la carta, pueden enviar su respuesta si la consideran

pertinente y la misma será publicada.

Referencias bibliográficas: éstas deben ser pertinentes y actualizadas, deben citarse en el texto con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. Se deben abreviar los nombres de la revista según el estilo utilizado por el Index Medicus.

Artículo de revista: Apellidos e iniciales del nombre de todos los autor(es), título del artículo, título abreviado de la revista; año; volumen y páginas inicial - final. Ejem: Brownie C, Habicht JP, Cogill B. Comparing indicators of health and nutritional status. Am J Epidemiol 1986;124:1031-1035.

Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista: World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1992;70:17-23.

Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios etc: Koeberle F. Pathologic anatomy of enteromegaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103.L

Libros de autores individuales: Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974: 215-217.

Un capítulo de libro: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-472.

Informes y documentos completos sin autor: National Center for Health Services Research. Health technology assessment reports, 1984. Rockville, Maryland: National Center for Health Services Research; 1985; DHHS publication no (PHS) 85-3373. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA 22161.

Sitios en Internet: Pritzker TJ. An early fragment from Central Nepal. Ingress Communications. Disponible: <http://www.ingress.com/> ~Accesado 8 Junio 1995.

Tablas: Deben ser autoexplicatorias, suplementar pero no duplicar el texto y presentarse en páginas separadas, formato Word básico 1. Deben enumerarse con números romanos y tener un título breve y claro; cada columna debe contener un encabezado corto; todos los símbolos y abreviaciones utilizadas tienen que estar claramente definidas al pie de la tabla. No utilizar colores de fondo ni efectos como sombreado o surrallado.

Ilustraciones (figuras): Gráficos, diagramas y fotografías, deben agregar información y no duplicarla. Se numeran con números arábigos y la leyenda se coloca en la parte inferior. Se identifica la fuente si se ha tomado de otra publicación.

Tablas y figuras: Se elaboran en blanco y negro y el número total no mayor de seis. No aplicar efectos de sombra, 3D, plantillas predefinidas con color de Power Point o Word.

Abreviaturas y símbolos: La primera vez que aparezcan en el texto deben estar precedidas por el término completo al que se refieren.

Unidades de medida: Emplear las unidades del Sistema Internacional (SI).

PRESENTACIÓN Y ENVÍO

El trabajo debe ser enviado al Editor-Director por correo electrónico: rvdeme@gmail.com . El envío del manuscrito implica una declaración del autor de que el mismo no ha sido publicado previamente o está siendo simultáneamente evaluado en otra revista. Es indispensable que todos los autores firmen la planilla en relación con: Conflicto de intereses, autoría, responsabilidad científica, consenso y derechos de autor.

PROCESO EDITORIAL

Todos los manuscritos enviados a la revista son revisados inicialmente por el Comité Editor el cual, acusará recibo del mismo, informará de su evaluación y se reserva el derecho de aceptar, modificar o rechazar cualquier trabajo.

Los trabajos serán evaluados a ciegas por una terna arbitral. Para ello se recurre a evaluadores nacionales o internacionales, preferiblemente externos al comité editor de la revista. Los autores tienen la posibilidad de sugerir como posibles árbitros hasta 2 nombres de expertos en el área relacionada con el manuscrito. El comité editor se reserva el derecho de hacer correcciones tendientes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista.

Conflicto de intereses: Todos los autores de trabajos originales deben comunicar por escrito la existencia de la relación financiera o personal con cualquier entidad pública o privada de la cual se pudiera derivar algún posible conflicto de interés. El autor primer firmante del manuscrito de referencia, y el autor para correspondencia, en su nombre y en el de todos los autores firmantes, declaran que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

Autoría, responsabilidad científica y consenso: Solo aquellos individuos que han contribuido directamente al contenido intelectual del trabajo, diseño, adquisición de los datos, análisis e interpretación son incluidos como autores. Todos los autores deben manifestar por escrito su consenso para la versión enviada a publicación.

Derechos de autor: Una vez aceptado el trabajo, los autores ceden a la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo en exclusiva y con facultad de cesión a terceros, para un ámbito territorial mundial y por toda la duración de dichos derechos, el derecho a reproducir, editar, revisar, resumir, condensar y traducir el manuscrito, a distribuirlo y comunicarlo públicamente, incluida su puesta a disposición interactiva, para lograr su mayor difusión (Copyright). Los autores garantizan que es un trabajo propio, que no es copia, que no está o ha sido publicado con anterioridad y que los derechos de autor sobre el mismo no han sido previamente transferidos ni cedidos.

Guía para los árbitros Un trabajo debe ser evaluado tomando en consideración la originalidad del artículo, su calidad y contenido científico, la pertinencia del tema en el área y su importancia para los lectores y usuarios de la Rev Venez Endocrinol Metab. Se espera que concluya su trabajo en un máximo de 20 días; en caso de que no pudiera cumplir su evaluación en este intervalo de tiempo o por otras causas el árbitro puede abstenerse de la opinión, devolviendo el artículo al Comité Editor. Las recomendaciones y evaluaciones son consideradas confidenciales y anónimas. Algunos de los puntos a considerar son:

- 1.Cuál es la importancia y la originalidad de la investigación realizada o el tema sujeto a revisión?
2. Los métodos y las técnicas experimentales utilizadas son las más adecuadas?
3. Los resultados son válidos y su presentación es clara y no repetitiva?
4. En la discusión hay coherencia de los argumentos y es relevante?
5. Las conclusiones son razonables y suficientemente respaldadas con los resultados obtenidos?
6. Las referencias bibliográficas son las apropiadas y necesarias?
7. Permite el resumen informar adecuadamente el contenido del trabajo?
8. Esta el trabajo redactado de forma coherente y según las normas

Las recomendaciones que crea convenientes deben ser claramente señaladas en el aparte: “Comentarios para el autor”, en el cual no se debe señalar el resultado de la evaluación.