

# Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

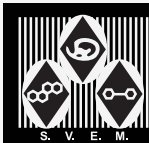
Volumen 14 número 3: Octubre 2016 ISSN:1690-3110



Órgano oficial de divulgación científica de  
la Sociedad Venezolana de Endocrinología  
y Metabolismo.

Hecho el Depósito de Ley

Depósito Legal: ppi. 200902ME4351



## COMITÉ EDITOR

### EDITORA DIRECTORA

**Dra. Mariela Paoli de Valeri.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

### EDITORAS DE PRODUCCIÓN

**Dra. Lilia Uzcátegui de Saughi.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

**Dra. Sonia Edelmira Araujo.** *Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

### EDITORES ASOCIADOS

**Dra. Elsy Velázquez.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

**Dra. Imperia Brajkovich.** *Hospital Universitario de Caracas, Caracas-Venezuela.*

**Dr. Roald Gómez Pérez.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

**Dra. Gisela Merino.** *Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas-Venezuela.*

**Dr. Marcos Lima.** *Universidad de Oriente, Bolívar-Venezuela.*

### SECRETARIA DE REDACCIÓN

**Dra. Alba Salas.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

### EDITORES EMÉRITOS

**Dr. Jesús A. Osuna.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

**M.Sc. Gabriela Arata de Bellabarba.** *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

---

## COMITÉ DE APOYO

**Dr. Juan Pablo González.** *Clínica de Estudios Cardiometabólicos Los Andes, Mérida-Venezuela.*

**Dr. Ramfis Nieto.** *Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Lara-Venezuela.*

**Dra. Ana Colmenares.** *Instituto Venezolano del Seguro Social, Hospital "Dr. Patrocinio Peñuela Ruiz", Táchira-Venezuela.*

**Dr. Miguel Aguirre.** *Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Zulia-Venezuela.*

---

## COMITÉ CONSULTIVO

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

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

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

**Dra. Belinda Hómez.** *Centro Médico Paraíso, Zulia-Venezuela.*

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

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

**Dr. Peter Gunczler.** *Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.*

**Dr. Miguel Contreras.** *Centro Médico "El Valle". Nueva Esparta-Venezuela.*

**Dr. Gregorio Riera.** *Universidad de Carabobo, Carabobo-Venezuela.*

## JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2016-2018.

### PRESIDENTE:

**Imperia Brajkovich.**

### VICEPRESIDENTE:

**Roald Gómez.**

### SECRETARIO:

**Henry Marcano.**

### TESORERA:

**Ingrid Yépez.**

### 1er. VOCAL:

**Tanit Huérfano.**

### 2do. VOCAL:

**Mercedes Santomauro.**

### 3er. VOCAL:

**Ender Gómez.**

### 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.**

**Correo: svem1957@gmail.com.**



**PROPÓSITO** La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo es el órgano oficial de divulgación científica 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.

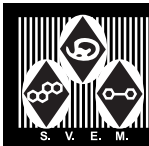
**INDIZACIÓN** Es una revista acreditada e incluida en las siguientes bases de datos: FONACIT, REVENCYT, LATINDEX, IMBIOMED, Saber-ULA, SciELO, SciELO Citation Index, REDALYC.

**CARACTERÍSTICAS** **Periodicidad:** Cuatrimestral  
**Título Abreviado:** Rev Venez Endocrinol Metab  
**Dirección electrónica:** rvdeme@gmail.com  
**Dirección postal:** Urb. La Mara, Av. 3, N° 122.  
Mérida, Venezuela. Zp: 5101.  
**Acceso en la web:** svemonline.org; revencyt.ula.ve; latindex.com; imbiomed.com; saber.ula.ve; scielo.org.ve; redalyc.org/

**SUSCRIPCIÓN** **Precio anual individual:** Bs. 1000 o US\$ 50  
**Precio anual institucional:** Bs. 500 o US\$ 40

**EDICIÓN** **Diagramación y montaje:** Lic. Martha L. Lleras M.  
**Correo electrónico:** martha.lleras@gmail.com

**FINANCIAMIENTO** Es financiada por la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM).



# Contenido

---

## Editorial

- LA INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN HOY EN VENEZUELA.** 166  
Alejandro Gutiérrez S.

## Revisiones

- HIRSUTISMO: APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.** 168  
Elsy M. Velázquez Maldonado.
- OPTIMIZANDO LA MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA CONSULTA.** 179  
Juan Pablo González-Rivas.

## Originales

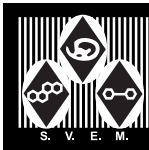
- PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.** 187  
Melissa Fermín, Rita Pizzi, Liliana Fung, María Auxiliadora Curiel, Yohana Pérez, Indira Centeno, Alexander Mendoza.
- FACTORES ASOCIADOS A PUBERTAD PRECOZ CENTRAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL.** 196  
Natali González, María Angelina Lacruz-Rengel, Yajaira Briceño, Mariela Paoli.

## Casos Clínicos

- DISLIPIDEMIA MIXTA SEVERA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA: ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPEÚTICO. A PROPÓSITO DE UN CASO.** 205  
Miguel A. Aguirre, Carem Prieto, Seilee Hung Huang, Yajaira Briceño, Mariela Paoli.
- SÍNDROME DE MORQUIO COMO CAUSA INFRECUENTE DE TALLA BAJA DESPROPORCIONADA. ENFOQUE FISIOPATOLÓGICO, DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO. A PROPÓSITO DE UN CASO.** 217  
Seilee Hung, Gustavo Hernández, Yajaira Briceño, Rebeca Silvestre, Mary Carmen Barrios.

- ÍNDICE ACUMULADO 2016.** 226

- INSTRUCCIONES A LOS AUTORES.** 228



# Contents

---

## Editorial

- RESEARCH AND INNOVATION IN VENEZUELA TODAY.** 166  
Alejandro Gutiérrez S.

## Review

- HIRSUTISM: APPROACH TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT.** 168  
Elsy M. Velázquez Maldonado.
- OPTIMIZING THE OFFICE BLOOD PRESSURE MEASUREMENT.** 179  
Juan Pablo González-Rivas.

## Original

- LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME.** 187  
Melissa Fermín, Rita Pizzi, Liliana Fung, María Auxiliadora Curiel, Yohana Pérez, Indira Centeno, Alexander Mendoza.
- ASSOCIATED FACTORS WITH CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY.** 196  
Natali González, María Angelina Lacruz-Rengel, Yajaira Briceño, Mariela Paoli.

## Clinical Case

- SEVERE MIXED DYSLIPIDEMIA IN PEDIATRIC POPULATION. DIAGNOSIS AND TREATMENT. ABOUT A CASE.** 205  
Miguel A. Aguirre, Carem Prieto, Seilee Hung Huang, Yajaira Briceño, Mariela Paoli.
- MORQUIO SYNDROME AS A RARE CAUSE OF DISPROPORTIONATE SHORT STATURE. PATHOPHYSIOLOGICAL, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH. ABOUT A CASE.** 217  
Seilee Hung, Gustavo Hernández, Yajaira Briceño, Rebeca Silvestre, Mary Carmen Barrios.

- ACCUMULATED INDEX 2016.** 226

- INFORMATION FOR AUTHORS** 228

## LA INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN HOY EN VENEZUELA.

*Alejandro Gutiérrez S.*

Coordinación General del Consejo de Desarrollo, Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes (CDCHTA) de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

**Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(3): 166-167**

El poco estructurado e interrelacionado sistema nacional de innovación de Venezuela pasa por la peor de su crisis desde que se institucionalizó en Venezuela la política de ciencia y tecnología. Todos los indicadores y estadísticas disponibles revelan que Venezuela ha retrocedido a niveles alarmantes en materia de desarrollo científico, tecnológico y en la generación de innovaciones. Así lo revela la fuerte disminución en la publicación de artículos científicos y el registro de patentes. Hoy en día Venezuela es uno de los países más rezagados de América Latina y el Caribe en materia de producción de ciencia y tecnología. En junio de 2014, la prestigiosa revista Nature afirmaba que Venezuela era el único país en Suramérica que había reducido su producción científica entre 2009 y 2013. Y agregaba que el promedio de citas de los autores venezolanos es apenas el 60 por ciento del promedio mundial<sup>1</sup>. Hoy observamos como de acuerdo con las cifras del Observatorio Nacional de Ciencia Tecnología e Innovación (ONCTI) ha crecido el número de investigadores certificados pero se ha reducido el número de publicaciones referenciadas en la Web of Science.

Para empeorar la situación, la crisis histórica que vive Venezuela conforma un contexto país que estimula la emigración de nuestros mejores talentos. Según el trabajo de Jaime Requena y Carlos Caputo (2016)<sup>2</sup>, durante los últimos quince años han abandonado el país 1.512 científicos, 68% con grado de Doctor o Ph.D. Ante el agravamiento de la crisis política y económica que vive el país y el incremento de las renunciaciones a sus cargos de los

profesores universitarios e investigadores, todo apunta a que esta cifra aumentará en 2017.

Detrás de esta realidad se encuentra una política de ciencia, tecnología e innovación a todas luces equivocada. Durante este ciclo político, iniciado en 1999, hemos tenido varias Leyes Orgánicas de Ciencia, Tecnología e Innovación (LOCTI), sin embargo, las experiencias de las LOCTI 2001, 2005, 2010 y 2014 no han sido buenas. Las pocas cosas rescatables provienen de la LOCTI 2005, pero esta no previó las desviaciones y las distorsiones que surgieron en el uso de los aportes por parte de los empresarios, ni la poca capacidad institucional de las universidades y centros de investigación, ni las limitaciones que imponía el contexto país marcado por un gobierno que se propuso como objetivo construir el socialismo del siglo XXI y crear condiciones poco propicias para el fortalecimiento de los sectores productivos, de las universidades y de los centros de investigación, incluyendo a aquellos que controla directamente el poder ejecutivo.

En las recientes LOCTI 2010 y 2014 prevalece la ideología del gobierno de turno, se centralizan los recursos que se captan en el Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT) y las prioridades se encuentran atadas al denominado Plan de la Patria. Es decir, a la construcción del socialismo y al fortalecimiento del poder popular-comunas. La LOCTI vigente está centralizada, es poco transparente en el uso y rendición de cuentas, en la conformación de las comisiones evaluadoras, diseñadoras de programas y priorida-

---

Artículo recibido en: Septiembre 2016. Aceptado para publicación en: Septiembre 2016.  
Dirigir correspondencia a: Alejandro Gutiérrez. Email: alegutie53@gmail.com

des de investigación; crea programas casuísticos y sin continuidad y discrimina a las ciencias básicas y a la investigación en ciencias sociales y humanidades. En los años 2015 y 2016 se evidencian con fuerza los vicios de la actual LOCTI. La reciente convocatoria de octubre 2016 excluye con fuerza a la investigación básica, y a la investigación en las ciencias sociales y las áreas humanísticas. Mientras tanto, los Consejos de Desarrollo Científico y Tecnológico (CDCHT) y equivalentes de las universidades donde se genera la mayor parte de la investigación del país, viven la peor de su crisis por el insuficiente presupuesto que el gobierno nacional asigna. El cuadro que vive la ciencia, la tecnología y la innovación en el país es verdaderamente dramático.

En medio del drama que se vive, la Asamblea Nacional aprobó en primera discusión, el pasado mes de agosto del corriente año, la reforma de la actual LOCTI. Valga decir que este proyecto de reforma ha sido discutido con los actores del sistema nacional de innovación, y producto de esa discusión se ha dado un amplio consenso sobre su contenido. Esta reforma de la LOCTI es una esperanza que se asoma para tener un marco legal adecuado y formular una nueva política de ciencia, tecnología e innovación, que permita una exitosa inserción internacional del país en la globalización y en la sociedad del conocimiento. Los investigadores, tecnólogos e innovadores debemos estar atentos y participar en las discusiones públicas, previas a la aprobación definitiva de dicha reforma. Esperamos igualmente que los poderes Ejecutivo y Judicial no sean un obstáculo para concretar una reforma que corrija los vicios de la actual LOCTI.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Noorden R. The impact gap: South America by the numbers. *Nature* 2014;510:202-203.
2. Requena J, Caputo C. Pérdida de talento en Venezuela: migración de sus investigadores. *Interciencia* 2016;41:443-453.

## HIRSUTISMO: APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

*Elsy M. Velázquez Maldonado.*

Unidad de Endocrinología, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(3): 168-178

### RESUMEN

El hirsutismo es una endocrinopatía frecuente en mujeres en edad reproductiva, caracterizada por un crecimiento excesivo del vello corporal en áreas dependientes de andrógenos, con diferentes grados de severidad y percepción subjetiva. Clínicamente el hirsutismo es un reflejo de la concentración local y circulante de andrógenos y de la sensibilidad de la unidad pilo-sebácea a los mismos. Esta revisión se enfocará en la fisiopatología, etiología, diagnóstico diferencial y tratamiento del hirsutismo.

**Palabras clave:** Hirsutismo

## HIRSUTISM: APPROACH TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT

### ABSTRACT

Hirsutism is a common endocrinopathy among women of reproductive age characterized by the excessive growth of body hair in androgen-dependent areas with different grades of severity and subjective perception. Hirsutism is an expression of circulating and local androgen concentrations and the sensitivity of the pilosebaceous unit to androgens. This review will focus on the pathophysiology, etiology, differential diagnosis and treatment of hirsutism.

**Key word:** Hirsutism

### INTRODUCCIÓN

El hirsutismo es un problema clínico frecuente que afecta entre el 5-15% de las mujeres<sup>1</sup>, caracterizado por un crecimiento excesivo del vello corporal terminal con un patrón masculino, en áreas corporales con dependencia androgénica. Aunque el hirsutismo es asociado generalmente con hiperandrogenemia, la mitad de los pacientes con grados leves de esta condición tienen concentraciones normales de andrógenos; sus causas pueden variar entre factores relacionados a la

etnicidad, condiciones o enfermedades básicas y enfermedades complejas. Las endocrinopatías asociadas con hiperandrogenismo incluyen principalmente el síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ), la hiperplasia adrenal congénita no clásica (HACNC) y las neoplasias secretantes de andrógenos. Existe generalmente discordancia entre el paciente y el clínico en relación a la percepción clínica del hirsutismo<sup>2</sup> e independientemente de su etiología, puede causar impacto psicológico como depresión y problemas cosméticos importantes que afectan la calidad de vida de la paciente<sup>3</sup>.

---

Artículo recibido en: Junio 2016. Aceptado para publicación en: Julio 2016.  
Dirigir correspondencia a: Elsy Velázquez Maldonado. Email: elsy.velazquez@gmail.com



## FISIOPATOLOGÍA

El desarrollo de hirsutismo requiere de la presencia de una unidad pilo-sebácea con sensibilidad a los andrógenos, la cual es determinada genéticamente y varía de acuerdo a la raza y etnicidad, con una densidad más baja en la población de Asia Oriental respecto a la raza blanca o negra<sup>4</sup>. El folículo piloso es un órgano muy dinámico con una gran capacidad de regeneración; el ciclo funcional del vello incluye su crecimiento, regresión y eventos de remodelación tisular. El ciclo de crecimiento se desarrolla en tres fases: anágena, periodo de crecimiento rápido; telógena, periodo de reposo relativo y catágena, etapa de regresión mediada por apoptosis<sup>5</sup>. El hirsutismo surge como una prolongación de la fase anágena, durante la cual ocurre el crecimiento y pigmentación del vello y su transformación hacia pelo terminal. Esta alteración es consecuencia de un aumento en la producción o en la sensibilidad periférica a la acción de los andrógenos, principalmente la testosterona (T) y la dihidrotestosterona (DHT)<sup>6</sup>. La DHT es el andrógeno que actúa sobre el folículo piloso para producir el vello terminal. Esta hormona se deriva de la circulación y conversión local a partir de su precursor, la testosterona. La actividad de la 5 $\alpha$ -reductasa puede variar de acuerdo a la etnicidad<sup>7</sup> y aumenta por acción de los andrógenos, factor de crecimiento insulino similar 1 (IGF -1) e insulina<sup>8</sup>; la hormona de crecimiento también estimula directamente la unidad pilo-sebácea por regular la producción de IGF -1<sup>8-9</sup>. El receptor androgénico al ser activado por la testosterona o DHT promueve la transcripción génica que conduce a un aumento tanto en la tasa de mitosis de las células de la matriz como en el diámetro y pigmentación de la columna de queratina con la subsiguiente conversión de vello fino a terminal<sup>10</sup>.

La concentración periférica de andrógenos depende de su síntesis y depuración. La ACTH estimula la síntesis de todos los andrógenos en la corteza adrenal y la LH e insulina estimulan la producción ovárica de testosterona, androstenediona y dehidroepiandrosterona (DHEA). La biosíntesis de novo de los andrógenos se inicia a partir del colesterol e implica el funcionamiento de proteínas

regulatorias de enzimas que incluyen la citocromo P450-20,22 desmolasa, citocromo P450 17 $\alpha$ -hidroxilasa/17,20 liasa y 3 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa que son responsables de las fases iniciales de la esteroidogénesis desde colesterol hasta DHEA; la 17 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa y 5 $\alpha$ -reductasa catalizan la conversión de androstenediona a testosterona y dihidrotestosterona respectivamente<sup>6</sup>. Debe destacarse que la glándula sebácea y el folículo piloso también contienen las enzimas necesarias para la biosíntesis y metabolismo de los andrógenos<sup>11</sup>, por tanto, la severidad del hirsutismo con frecuencia no se correlaciona con las concentraciones circulantes de los mismos.

La mayor parte de la testosterona circulante se encuentra ligada a la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG), la cual es regulada positivamente por los estrógenos y hormonas tiroideas y negativamente por los andrógenos e insulina. La biodisponibilidad androgénica periférica depende solo de la concentración de la testosterona libre o la unida a la albúmina, por tanto, la concentración de SHBG puede modular esta biodisponibilidad y en consecuencia, contribuir a las manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo<sup>10</sup>. La testosterona circulante en la mujer se origina principalmente de la conversión periférica (50%) de otros esteroides y el resto se produce en los ovarios y glándula adrenal en partes iguales (25%)<sup>12</sup>. El hirsutismo refleja la interacción entre la concentración de andrógenos circulantes, concentración local de andrógenos y sensibilidad del folículo piloso a los andrógenos.

## EPIDEMIOLOGÍA

El hirsutismo afecta aproximadamente el 10% de las mujeres en Estados Unidos, con prevalencia similar en el Norte de Europa. No hay datos publicados sobre su frecuencia en Venezuela. La etnicidad afecta significativamente el crecimiento de vello terminal. Es bien conocido que mujeres procedentes del Sur de Europa - Mediterráneo tienen mayor cantidad de vello terminal. Estas variaciones étnicas pueden estar relacionadas con la actividad de la 5 $\alpha$ -reductasa. La edad de

inicio del hirsutismo depende de la etiología, las causas no neoplásicas generalmente se inician en la pubertad mientras que las causas tumorales se inician en la edad media de la vida o en personas mayores.

## EVALUACIÓN CLÍNICA

La evaluación diagnóstica incluye la historia clínica, evaluación del perfil hormonal - metabólico y la confirmación de la función ovulatoria.

La historia clínica es relevante y debe registrar los antecedentes familiares y un examen físico exhaustivo a fin de determinar la causa del hirsutismo. Este debe diferenciarse de la hipertricosis, la cual implica un aumento del crecimiento del vello corporal, localizado o generalizado, no relacionado a las áreas corporales con dependencia a la acción androgénica. Es importante conocer si el crecimiento excesivo del vello comenzó antes o después de la pubertad y si este fue de inicio rápido; además debe registrarse la historia menstrual y reproductiva y cambios sugestivos de virilización como engrosamiento de la voz, aumento de la masa muscular, atrofia mamaria y cambios en la piel, así como también, la medicación previa recibida.

El examen físico debe determinar la distribución y grado de severidad del vello, lo cual se realiza con la escala de Ferriman -Galwey (FG) (Fig. 1) modificada, la cual incluye la distribución del vello corporal con puntuación creciente 1 a 4 en áreas andrógeno - dependientes como bigote, mentón, tórax, línea abdominal superior e inferior, brazo, muslos y parte superior e inferior de la espalda (región glútea)<sup>13</sup>. De acuerdo a esta escala, se considera como leve una puntuación < 15 puntos, moderado: 16 -25 puntos y severo: > 25 puntos; sin embargo, el punto de corte para la definición de hirsutismo varía de acuerdo a los diferentes grupos étnicos, con valores más bajos en poblaciones asiáticas y más altos en la población hispana, mediterránea y del medio oriente. Poco se conoce sobre la prevalencia de hirsutismo en mujeres latinoamericanas; estudios realizados en Chile y Colombia sugieren un punto de corte  $\geq 5$ <sup>14</sup>

y  $\geq 6$ <sup>15</sup> respectivamente. Se podrían sugerir estos puntos de corte para el diagnóstico de hirsutismo en mujeres venezolanas ya que compartimos características raciales similares. En caso de no tener valores propios, la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Ovarios Poliquísticos sugiere un punto de corte > 8 para la mujer Blanca, Negra y del Sureste Asiático y un valor > 3 para mujeres de Asia Este<sup>16</sup>.

En mujeres con puntuación  $\geq 15$  se recomienda evaluar la presencia de signos de virilización como clitoromegalia, acné, engrosamiento de la voz, calvicie y pérdida del contorno femenino típico. La progresión rápida con virilización es sugestiva de tumor ovárico o suprarrenal mientras que el inicio peripuberal con progresión lenta y sin virilización orientan hacia el SOPQ, hiperandrogenismo idiopático o deficiencia enzimática adrenal. La palpación abdominal y bimanual debe realizarse para identificar tumores palpables. También debe registrarse la presencia de estrías o acantosis nigricans, galactorrea u otros signos característicos de síndrome de Cushing o enfermedad tiroidea. En cualquier paciente con inicio rápido de hirsutismo, virilización y/o tumor abdomino-pélvico, debería programarse plan diagnóstico para descartar tumor secretante de andrógenos.

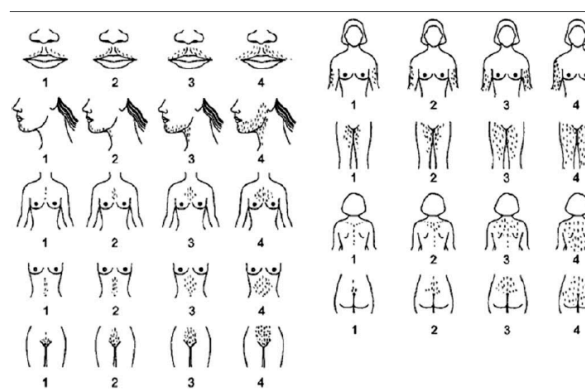


Fig. 1. Escala de Ferriman-Galwey Modificada<sup>13</sup>

## EVALUACIÓN DE LABORATORIO

El perfil hormonal incluye la cuantificación sérica de la testosterona total, SHBG y DHEAS. La determinación de testosterona libre es 50% más sensible que la testosterona total pero es más

costosa y no se encuentra disponible en muchos laboratorios. Con el valor de la SHBG se puede calcular el índice de andrógeno libre (IAL:  $100T/SHBG$ )<sup>17-19</sup>. Un valor basal de testosterona total  $> 200$  ng/dL o DHEAS  $\geq 600$   $\mu$ g/dL puede orientar hacia la búsqueda de una neoplasia ovárica o adrenal. Los adenomas adrenales pueden producir testosterona mientras que los carcinomas producen adicionalmente DHEAS. La administración de dexametasona suprime usualmente la concentración de DHEAS y cortisol en casos no neoplásicos pero nunca en los casos neoplásicos<sup>20</sup>. Estudios adicionales incluyen las pruebas de función tiroidea, prolactina y 17-OH-progesterona (17 OH-P) plasmática. Si se sospecha un síndrome de Cushing se debe realizar la cuantificación

de cortisol libre urinario, pruebas de supresión con dexametasona o cuantificación del cortisol plasmático nocturno. Si la concentración basal de 17OH-P en fase folicular es mayor de 200 ng/dL debe realizarse la prueba de estimulación con ACTH (0,25 mg IV) con determinación de 17OH-P a los 0 y 60 minutos post estímulo para descartar hiperplasia adrenal congénita<sup>21</sup>. Un valor post estímulo  $\geq 10$  ng/dL es compatible con el diagnóstico de HAC no clásica<sup>22</sup>. Los casos de hirsutismo leve o moderado, hiperandrogenismo y anovulación crónica orientan hacia el diagnóstico de SOPQ.

La figura 2 muestra un algoritmo para facilitar el diagnóstico diferencial del hirsutismo.

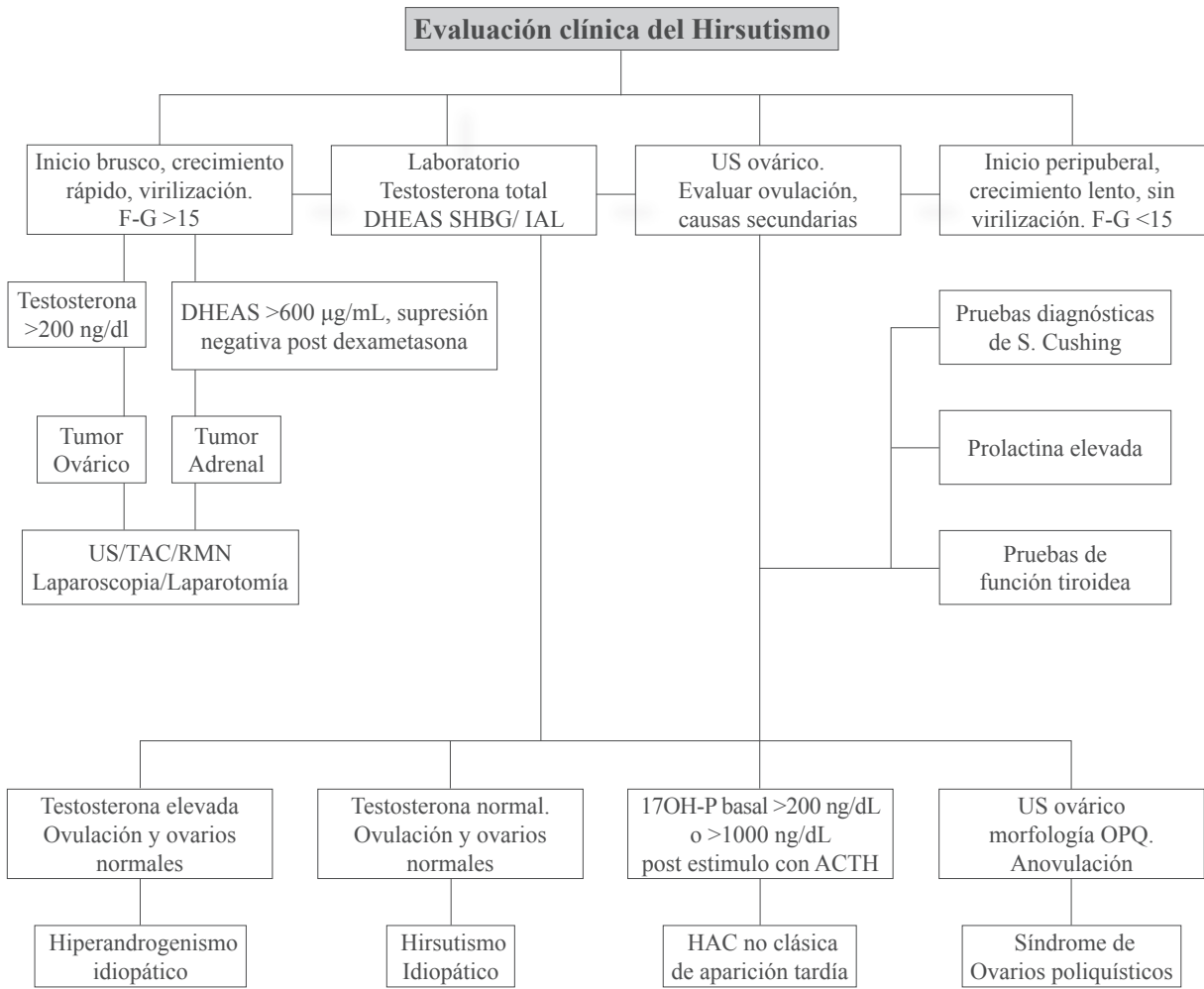


Fig. 2. Algoritmo de evaluación clínica del hirsutismo

## EVALUACIÓN METABÓLICA

En conocimiento de las anormalidades metabólicas asociadas al SOPQ, se ha sugerido que en estas pacientes se debe incluir la medida de la circunferencia abdominal e índice masa corporal, presión arterial, perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, colesterol de la lipoproteína de alta densidad - cHDL) y la prueba de tolerancia a la glucosa oral con 75g (PTGO) para descartar alteraciones de la tolerancia a los carbohidratos. Esta prueba es especialmente recomendada en pacientes con obesidad o en pacientes delgadas con otros factores de riesgo: edad  $\geq$  40 años, historia de diabetes gestacional o historia familiar de diabetes mellitus tipo 2. No es necesaria la cuantificación de insulinemia durante la PTGO<sup>16</sup>.

## EVALUACIÓN IMAGENOLÓGICA

El ultrasonido es de utilidad para el diagnóstico del SOPQ. Según los criterios de Rotterdam 2004 y Sociedad de Hiperandrogenismo y OPQ, el diagnóstico morfológico de SOPQ incluye la presencia de 12 o más folículos entre 2-9 mm de diámetro o un volumen ovárico  $\geq$  10 ml<sup>16</sup>. La RMN o TAC podrían ser de mayor utilidad para el diagnóstico de neoplasias adrenales.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL HIRSUTISMO

El SOPQ es la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva y representa el 72 - 82% de los casos de hirsutismo<sup>23</sup>. Clínicamente se diagnostica con dos de los siguientes tres criterios: oligo - anovulación, manifestaciones clínicas o bioquímicas de hiperandrogenemia y morfología ovárica<sup>24</sup>; puede asociarse con anormalidades metabólicas como obesidad, resistencia a la insulina, disglucemia, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia<sup>25</sup>. Debe realizarse diagnóstico diferencial con varias patologías (Tabla I).

**Hirsutismo Idiopático:** se define como la presencia de hirsutismo en mujeres sin trastornos menstruales, morfología ovárica normal, concentración normal de andrógenos y ausencia de otras

endocrinopatías. Representa el 4 - 8% de los casos<sup>26,27</sup>. En estas pacientes se ha demostrado un aumento en la actividad de la 5 $\alpha$ -reductasa a nivel de la unidad pilo-sebácea con aumento en la concentración local de DHT<sup>9</sup>.

**Tabla I.** Diagnóstico Diferencial del Hirsutismo

Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOPQ)
Hiperandrogenemia Idiopática
Hiperplasia adrenal congénita no clásica
Síndromes de resistencia a la insulina: tipo A, síndromes de distrofia parcial familiar
Tumores secretantes de andrógenos
Acromegalia
Síndrome de Cushing
Iatrogénica: esteroides anabolizantes

**Hiperandrogenemia idiopática:** representa el 6-15% de los casos de hirsutismo. Se caracteriza por normalidad menstrual, ovarios de apariencia normal a la ultrasonografía y concentraciones elevadas de andrógenos sin otra causa explicable<sup>26</sup>.

**Hiperplasia adrenal congénita no clásica:** es la causa adrenal más frecuente de hiperandrogenismo. Es un trastorno autosómico recesivo debido a mutaciones en el gen CPY21A2 que resulta en una disminución de la actividad de la enzima 21 hidroxilasa<sup>21</sup>, particularmente en grupos étnicos de riesgo alto como los Judíos Askenazi, población Hispánica y Eslava. De acuerdo al grupo étnico o racial, representa el 1,6-10% de los casos de hirsutismo<sup>26</sup>. El inicio es típicamente tardío con disfunción menstrual, oligo-anovulación e infertilidad. El laboratorio reporta concentración plasmática elevada de 17OH-P basal y post estímulo con ACTH. El defecto enzimático más común es la deficiencia de la 21-hidroxilasa con síntesis subnormal de cortisol y acumulación de esteroides androgénicos, con diferentes fenotipos relacionados a la severidad del desorden enzimático. La forma clásica generalmente se diagnostica al nacimiento por ambigüedad sexual y trastornos hidroelectrolíticos con pérdida de sal<sup>22</sup>.

Los **tumores secretantes de andrógenos** representan el 0,2 - 0,6% de los casos de hirsutismo<sup>10</sup>.

Clínicamente se manifiestan con hirsutismo de inicio brusco, progresión rápida y virilización<sup>28</sup>; con frecuencia puede palpase una tumoración abdominal o pélvica correspondiente a un tumor ovárico o adrenal. En estos casos la concentración basal de testosterona es usualmente  $\geq 200$  ng/ml<sup>26</sup>.

La **hipertecosis** del estroma ovárico es una condición poco frecuente; se asocia con hirsutismo y virilización. Las células de la teca ovárica secretan grandes cantidades de testosterona y DHT. La concentración sérica de progesterona y 17OH-P también se encuentra elevada. A pesar de que la concentración de LH y FSH es normal, se ha reportado aumento de la bio-actividad de la LH; además, también se ha descrito hiperinsulinismo, el cual contribuye a la hiperproducción androgénica ovárica<sup>29,30</sup>.

**Acromegalia:** raramente se presenta como hirsutismo aislado<sup>31</sup>. Clínicamente se presenta con prognatismo, deformidad fronto-temporal, ensanchamiento de manos y pies, engrosamiento de la voz, hiperhidrosis y facies característica, en asociación con concentraciones elevadas de hormona de crecimiento y de IGF-1 y evidencia imagenológica de adenoma hipofisario.

El **síndrome de Cushing**, además del hirsutismo, se presenta con hipertensión arterial, obesidad central, cara de luna llena, estrías rojas, debilidad muscular, acné y alteraciones metabólicas (diabetes mellitus o disglucemia) y elevación de la concentración urinaria de cortisol. El aumento de producción androgénica puede ser dependiente de ACTH hipofisaria o ectópica o debida a un carcinoma adrenal<sup>32</sup>.

La **hiperprolactinemia** es uno de los trastornos endocrinos más frecuentes y se presenta raramente con hirsutismo aislado<sup>8</sup>. Clínicamente se manifiesta por amenorrea, galactorrea e infertilidad, asociado a un valor elevado de prolactina sérica. La prolactina tiene receptores en las 3 capas de la corteza adrenal y su estimulación aumenta la producción androgénica, principalmente de DHEAS, por inhibir la actividad de la

3 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa<sup>10,33</sup>; además, se ha demostrado que la prolactina tiene un efecto directo sobre la unidad pilo-sebácea a través de su receptor específico<sup>8</sup>.

El **hipotiroidismo** se presenta raramente con hirsutismo. La hormona tiroidea estimula la síntesis hepática de SHBG y con ello disminuye la concentración de testosterona libre y su biodisponibilidad<sup>10</sup>. La hiperprolactinemia asociada al hipotiroidismo puede contribuir también al desarrollo de hirsutismo<sup>35</sup>.

Los **síndromes de resistencia a la insulina** asociados con hiperandrogenismo y acantosis nigricans son poco frecuentes y se deben a mutaciones en los genes que regulan la acción de la insulina y metabolismo del tejido adiposo<sup>35</sup>. La hiperinsulinemia causa hiperandrogenismo ovárico por actuar en las células de la teca a través del receptor del IGF-1 y disminuir la síntesis de SHBG con el subsiguiente aumento en la concentración de testosterona libre.

Algunos **fármacos** también pueden ser causa de hirsutismo como se muestra en la Tabla II<sup>36</sup>.

**Tabla II.** Fármacos asociados con hipertricosis e hirsutismo<sup>36</sup>

	Hirsutismo	Hipertricosis
Aripazole	Interferon alfa	Acitretin
Bimatoprost	Isotretinoin	Acido Azelaico
Bupropion	Lamotrigine	Cetirizine
Carbamazepina	Leuprolide	Citalopram
Clonazepam	Mycofenilato	Corticoesteroides
Corticoesteroides	Olanzapina	Ciclosporina
Ciclosporina	Paroxetine	Etonorgestrel
Dantrolene	Pregabalina	Fenitoina
Diazoxido	Progestinas	
Donepezil	Selegiline	
Estrógenos	Tracolimus	
Eszopicone	Testosterona	
Zonisamide	Tiagabine	
Fluoxetine	Trazodone	
Venlafaxina		

Physician Desk Reference Web side. Accessed april 01 2014.

## TRATAMIENTO

El tratamiento del hirsutismo depende de la percepción subjetiva de la paciente, de la severidad de la condición y de la etapa reproductiva en que se presenta. Muchas mujeres que consultan por hirsutismo no muestran alteraciones hormonales ni metabólicas. En la Tabla III se muestran las modalidades terapéuticas.

**Tabla III.** Tratamiento del hirsutismo

<b>Terapia farmacológica</b>
<b>Terapia supresiva</b>
Contraceptivos orales
Glucocorticoides
Análogos de GnRH
Estatinas
<b>Antiandrógenos</b>
Espironolactona
Flutamida
Acetato de ciproterona
<b>Inhibidores de la 5<math>\alpha</math>-reductasa</b>
Finasteride
<b>Sensibilizadores de Insulina</b>
Metformina
Pioglitazona
<b>Métodos mecánicos</b>
Laser
Electrólisis
Eflornitina

**Supresión ovárica:** La supresión ovárica puede ser obtenida a través del uso de anticonceptivos orales (ACO) o agonistas del GnRH.

Los ACO se consideran como agentes de primera línea para el tratamiento del hirsutismo. Por su componente de progesterona disminuyen la producción androgénica al suprimir la secreción de LH; por su contenido estrogénico aumentan la producción hepática de SHBG y en consecuencia, disminuyen la concentración de testosterona libre<sup>10</sup>. Las combinaciones de baja dosis solo suprimen el pico de LH y en consecuencia, no suprimen totalmente la síntesis ovárica de andrógenos. También se ha demostrado que los

ACO disminuyen la producción androgénica adrenal<sup>37</sup>. Se ha sugerido que la cuantificación de testosterona y FSH durante la terapia con ACO podría ser útil para evaluar la eficacia de la supresión ovárica<sup>38</sup>. La mejor elección para tratar el hirsutismo son las píldoras que contienen 30  $\mu$ g de etinil estradiol y 1 mg de progestina, particularmente las que tienen acción débil como la Ciproterona, Drospirenona, Gestodeno, Desogestrel, Clormadinona o Norgestimate; se recomienda evitar el uso de las combinaciones que contengan progestinas más androgénicas como el Levonorgestrel ya que podría causar empeoramiento del hirsutismo. Estos agentes tienen el beneficio adicional de regularizar el ciclo menstrual y prevenir la hiperplasia endometrial. Es importante señalar que los ACO aumentan el riesgo de trombosis venosa profunda, incluyendo los que contienen drospirenona<sup>39</sup>, por esta razón, muchas veces se prefiere utilizar combinaciones con concentraciones bajas de estrógenos.

**Glucocorticoides:** Los glucocorticoides se usan a largo plazo para el tratamiento específico de las formas virilizantes de hiperplasia adrenal congénita. La administración de corticoesteroides en dosis baja disminuye la producción androgénica adrenal sin afectar sustancialmente la síntesis de cortisol. El reemplazo con hidrocortisona se inicia en dosis de 12 - 15 mg/m<sup>2</sup>, aumentar cada semana hasta lograr una concentración de 17OH-P entre 300 - 500 ng/dl para evitar la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal<sup>40</sup>. También se ha sugerido el uso de prednisona (2,5 - 10 mg) o dexametasona (0,25 - 0,5 mg). En las pacientes con hiperplasia adrenal congénita no clásica, el tratamiento con glucocorticoides, a pesar de que disminuye las concentraciones periféricas de andrógenos, tiene un efecto clínico limitado sobre el hirsutismo, por lo tanto, sería recomendable solo tratamiento con antiandrógenos.

**Agonistas GnRH:** La administración de agonistas GnRH se asocia con reducción de la concentración plasmática de LH y andrógenos, lo cual puede causar una mejoría del hirsutismo<sup>41</sup>. Sin embargo, al suprimir la función ovárica disminuye también la síntesis de estrógenos y causa síntomas de depri-

vación estrogénica. Por tal razón se podría combinar con anticonceptivos de baja dosis, lo cual a su vez podría tener un efecto sinérgico sobre la puntuación de Ferriman-Galwey<sup>42</sup>. Los estudios clínicos que han comparado su uso con anticonceptivos orales o anti-andrógenos no han mostrado ventaja terapéutica; debe también considerarse que el tratamiento con agonistas GnRH es costoso y podría tener poca adherencia por ser un medicamento inyectable<sup>43</sup>. Por lo anteriormente mencionado no se considera útil en el tratamiento del hirsutismo.

**Terapia antiandrogénica:** La espironolactona es un antagonista de la aldosterona, su efecto antiandrogénico es dosis-dependiente y se realiza a través de la inhibición del receptor de andrógenos e inhibición de la enzima 5-alfa reductasa. Compite con la DHT por la unión al receptor. Se administra en dosis de 100 - 200 mg/día y al utilizarla en combinación con ACO potencia su efecto antiandrogénico y evita los sangramientos irregulares que se producen usualmente durante su administración. Su efecto diurético es moderado, puede causar hipotensión arterial e hiperkalemia<sup>44</sup>.

La flutamida es un inhibidor competitivo del receptor androgénico; la dosis varía entre 250-750 mg/día<sup>45</sup>. Tiene efecto hepato-tóxico, por lo cual no es permitido su uso en USA. Durante su administración debe evaluarse la concentración de transaminasas. En mi experiencia personal inicio con dosis de 250 mg/día y la disminuyo a 125 mg/día tan pronto se observa mejoría de la puntuación de Ferriman-Galwey. Bajo ese esquema no he visto ningún caso de afectación hepática. Entre sus efectos adversos también se ha reportado sequedad de la piel, diarrea, náuseas y vómitos<sup>46</sup>.

El finasteride es inhibidor de la 5-alfa reductasa tipo 2. Disminuye el diámetro del pelo y mejora la puntuación Ferriman-Galwey en un 30 - 60%<sup>47</sup>. Estos agentes deben utilizarse en combinación con contraceptivos orales ya que su efecto en la mujer embarazada puede afectar la diferenciación sexual del feto masculino.

El acetato de ciproterona es un progestágeno con actividad antiandrogénica; actúa a través de la

inhibición competitiva del receptor androgénico; por su acción antigonadotrópica disminuye la producción de testosterona y acelera su inactivación metabólica a través de la inducción enzimática a nivel hepático<sup>48</sup>. Debido a que tiene una vida media prolongada su administración se realiza en un esquema secuencial reverso: etinil estradiol 20-50 ug/día por 3 semanas (días 5 -25) y acetato de ciproterona (50 -100 mg/día) por 10 días (5 -15); al obtenerse la mejoría clínica máxima se puede disminuir a dosis de mantenimiento (5 mg/día)<sup>43</sup>.

**Sensibilizadores de insulina:** La resistencia a la insulina, a través del hiperinsulinismo compensador, puede favorecer el aumento en la producción androgénica del ovario; en consecuencia, el tratamiento con sensibilizadores de insulina ya sea metformina o tiazolidindionas (rosiglitazona, pioglitazona) disminuye las concentraciones de insulina y andrógenos, sin embargo, no tienen efecto beneficioso clínico sobre el hirsutismo. Por otra parte, el tratamiento con tiazolidindionas ha sido asociado con aumento de peso, insuficiencia cardíaca, edema macular<sup>49</sup> y fracturas osteoporóticas, particularmente en mujeres post menopáusicas<sup>50</sup>. Estudio de metanálisis que evaluó el efecto de los sensibilizadores de insulina sobre el hirsutismo concluyó que su utilidad es muy limitada<sup>51</sup>. Por tanto, no se recomienda su uso para el tratamiento del hirsutismo en ausencia de anomalías metabólicas.

**Atenuación del crecimiento del vello:** La aplicación tópica de eflornitina al 13,9% acorta la fase anágena del folículo piloso debido a la inhibición de la ornitina descarboxilasa, lo cual resulta en pelos más cortos, más delgados y menos pigmentados<sup>52</sup>. No está disponible en Venezuela.

**Terapia foliculítica:** esta terapia es eficaz a largo plazo ya que puede causar daño permanente del folículo; incluye tres opciones: 1) electrólisis: la corriente eléctrica induce un aumento del pH del folículo piloso, lo cual destruye la papila dérmica; 2) termólisis: consiste en aplicación de corriente alterna de alta frecuencia a través de un cable eléctrico intrafolicular; 3) energía lumínica (láser y no láser), lo cual causa un calentamiento

de la melanina con el subsiguiente daño térmico del folículo<sup>53-55</sup>. Los dispositivos usados más frecuentemente son el alexandrita 755 -nm, diodo laser 800 -nm y Nd 1064 -nm: Yag laser<sup>56</sup>. Los resultados dependen del número de sesiones y de la intensidad del color del pelo. Después de cada sesión se puede reducir de 10 -40% del vello. Se ha sugerido que la administración de antiandrógenos puede disminuir la posibilidad de recurrencia en el crecimiento del vello. Comparado con electrólisis, el tratamiento con láser es más efectivo para la remoción del vello<sup>57</sup>.

En conclusión, el hirsutismo como problema clínico importante requiere de una evaluación clínica y de laboratorio exhaustiva con el objeto de establecer un diagnóstico diferencial adecuado y orientar el tratamiento específico a cada caso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003;101:995-1007.
- Pasch L, He SY, Huddleston H, Cedars MI, Beshay A, Zane LT, Shinkai K. Clinician vs self-ratings of hirsutism in patients with polycystic ovarian syndrome: associations with quality of life and depression. *JAMA* 2016;4. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0358 [Epub ahead of print] PMID:26942548.
- Ekback M, Wijma K, Benzein E. "It is always on my mind": women's experiences of their bodies when living with hirsutism. *Health Care Women Int* 2009;30:358-372.
- Lee HJ, Ha SJ, Lee JH, Kim JW, Kim HO, Whiting DA. Hair counts from scalp biopsy specimens in Asians. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:218-221.
- Wendelin DS, Pope DN & Mallory SB. Hypertrichosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:161-179.
- Chen WC, Zouboulis CC. Hormones and the pilosebaceous unit. *Dermatoendocrinol* 2009;1:81-86.
- Lookingbill DP, Demers LM, Wang C, Leung A, Rittmaster RS, Santen RJ. Clinical and biochemical parameters of androgen action in normal healthy Caucasian versus Chinese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1242-1248.
- Alonso LC, Rosenfield RL. Molecular genetic and endocrine mechanisms of hair growth. *Horm Res* 2003;60:1-13.
- Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21:347-362.
- Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005;353:2578-2588.
- Thiboutot D, Jabara S, McAllister JM, Sivarajah A, Gilliland K, Cong Z, Clawson G. Human skin is a steroidogenic tissue: steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes, and an immortalized sebocyte cell line (SEB-1). *J Invest Dermatol* 2003;120:905-914.
- Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15:213-218.
- Yildiz BO, Sheila Bolour S, Keslie Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010;16:51-64.
- Téllez R, Frenkel J. Clinical evaluation of body hair in healthy women. *Rev Med Chil* 1995;123:1349-1354.
- Ríos X, Vergara JI, Wandurraga EA, Rey JJ. Evaluación clínica del pelo corporal en una población de mujeres colombianas: determinación del punto de corte para el diagnóstico de hirsutismo. *Biomedica* 2013;33:370-374.
- Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, Pugeat M, Qiao J, Wijeyaratne CN, Witchel SF, RJ Norman. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012; 18:146-170.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-3672.
- Cibula D, Hill M, Starka L. The best correlation of the new index of hyperandrogenism with the grade of increased body hair. *Eur J Endocrinol* 2000;143:405-408.
- Zhou Z, Ni R, Hong Y, Li Y, Wang Y, Zhao X, Yang D. Defining hyperandrogenaemia according to the free androgen index in Chinese women: a cross-sectional study *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:446-452.
- Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994;331:968-973.
- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC. Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4133-4160.



22. New MI. Extensive clinical experience: non-classical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4205-4214.
23. Wild RA, Vesely S, Beebe L, Whitt T, Owen W, Ferriman Gallwey self-scoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4112-4114.
24. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of the Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-488.
25. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
26. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2-6.
27. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453-462.
28. Koulouri O, Conway GS. Management of hirsutism. *BMJ* 2009;338:b847.
29. Nagamani M, Van Dinh T, Kelder ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:384-389.
30. Nagamani M, Osuampke C, Kelder ME. Increased bioactive luteinizing hormone levels and bio/immuno ratio in women with hyperthecosis of the ovaries: possible role of the hiperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1685-1689.
31. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2731-2735.
32. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-392.
33. Glasow A, Breidet M, Haidan A, Andereg U, Kelly PA, Bornstein SR. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3103-3111.
34. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R Jr, Barros AI, Faria M, Nascimento GC, Lima JG, Nóbrega LH, Cruz TP, Mota A, Ramos A, Violante A, Lamounier Filho A, Gadelha MR, Czepielewski MA, Glezer A, Bronstein MD. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest* 2008;31:436-444.
35. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev* 2011;32:498-514.
36. Bode D, Seehusen DA, Baird D. Hirsutism in women. *Am Fam Physician* 2012;85:373-380.
37. De Leo V, Morgante G, Piomboni P, Musacchio MC, Petraglia F, Cianci A. Evaluation of effects of an oral contraceptive containing ethinylestradiol combined with drospirenone on adrenal steroidogenesis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007;88:113-117.
38. Falsetti L, Schivardi MR, Prandini BD. A new low-dose estrogen oral contraceptive combination: effect on endocrine parameters and lipid status. *Contraception* 1987;36:4894-4897.
39. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldstad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and estrogen doses: Danish cohort study. *BMJ* 2011;343:d6423.
40. Winterer J, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler Jr GB. Effect of hydrocortisone dose schedule on adrenal steroid secretion in congenital adrenal hyperplasia. *Ann NY Acad Sci* 1985;458:182-192.
41. Steingold K, De Ziegler D, Cedars M, Meldrum DR, Lu JK, Judd HL, Chang RJ. Clinical and hormonal effects of chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:773-778.
42. Carr BR, Breslau NA, Givens C, Byrd W, Barnett-Hamm C, Marshburn PB. Oral contraceptive pills, gonadotropin-releasing hormone agonists, or use in combination for treatment of hirsutism: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1169-1178.
43. Martin KA, Chang J, Ehrmann DA, Ibañez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swiglo BA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1105-1120.
44. Lobo RA, Shoupe D, Serafini P, Brinton D, Horton R. The effects of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. *Fertil Steril* 1985;43:200-205.

45. Blume-Peytavi U. How to diagnose and treat medically women with excessive hair. *Dermatol Clin* 2013;31:57-65.
46. Loriaux DL. An approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2957-2968.
47. Townsend KA, Marlowe KF. Relative safety and efficacy of finasteride for treatment of hirsutism. *Ann Pharmacother* 2004;38:1070-1073.
48. Mowszowicz I, Wright F, Vincens M, Rigaud C, Nahoul K, Mavier P, Guillemant S, Kuttenn F, Mauvais-Jarvis P. Androgen metabolism in hirsute patients treated with cyproterone acetate. *J Steroid Biochem* 1984;20:757-761.
49. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471.
50. Montori VM, Isley WL, Guyatt GH. Waking up from the DREAM of preventing diabetes with drugs. *BMJ* 2007;334:882-884.
51. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, LaBella ML, Mullan RJ, Erwin PJ, Montori VM. Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1135-1142.
52. Barman Balfour JA, McClellan K. Topical eflornithine. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:197-201.
53. Richards RN, Meharg GE. Electrolysis: observations from 13 years and 140,000 hours of experience. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:662-666.
54. Haedersdal M, Wulf HC. Evidence-based review of hair removal using lasers and light sources. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:9-20.
55. Wagner R, Tomich J, Grande D. Electrolysis and thermolysis for permanent hair removal. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:441-449.
56. Hohl A, Ronsoni MF, Oliveira M. Hirsutism: diagnosis and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014;58:97-107.
57. Gorgu M, Aslan G, Akoz T, Erdogan B. Comparison of alexandrite laser and electrolysis for hair removal. *Dermatol Surg* 2000;26:37-41.

# OPTIMIZANDO LA MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA CONSULTA.

**Juan Pablo González-Rivas**

Clinica de Estudios Cardiometabólicos los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(3): 179-186

## RESUMEN:

La medición de la presión arterial (PA) en la consulta de forma correcta permite una adecuada estratificación del riesgo de los pacientes, sin embargo, su técnica puede estar sometida a errores frecuentes que deben ser evitados. Los esfigmomanómetros de mercurio han sido el estándar de oro en la toma de PA, sin embargo, no están actualmente recomendados debido al riesgo de toxicidad; sus alternativas, el esfigmomanómetro aneroides, requiere calibración periódica para evitar mediciones erróneas, y los equipos oscilométricos deben ser validados y adecuadamente seleccionados para su función. Mediciones complementarias a la realizada en la consulta, como el monitoreo ambulatorio de PA y la medición en casa, suplementan algunas debilidades de la medición en la oficina. El objetivo de la presente revisión fue evaluar cada uno de los aspectos de la técnica para medir la PA en la consulta.

**Palabras clave:** Presión arterial; medición; riesgo; dispositivos.

# OPTIMIZING THE OFFICE BLOOD PRESSURE MEASUREMENT

## ABSTRACT

A proper office blood pressure (BP) measurement allows a right risk stratification of the patients, however, its technique can have frequently errors that must be avoided. Mercury sphygmomanometers has been the gold standard on BP measurement, however, due to its toxicity risk are not currently recommended; other alternatives, like the aneroid sphygmomanometer require routinely calibration to avoid mistakes, and oscillometric devices require be validated and properly selected. Complementary techniques of office BP measurement, like the ambulatory BP measurement and home measurement, supplement some weaknesses related to the office BP measurement. The objective of this review was to evaluate each aspect on the technique to perform the office BP measurement.

**Key words:** Blood pressure; measurement; risk; devices.

---

## INTRODUCCIÓN

La adecuada medición de la presión arterial (PA) es esencial para evaluar los riesgos relacionados al valor de PA y decidir las estrategias para reducir el riesgo asociado a su elevación<sup>1</sup>. El método auscultatorio, realizado por un observador

entrenado con un esfigmomanómetro de mercurio, es el “estándar de oro” en la medición de PA en la consulta. Sin embargo, el uso de los equipos de mercurio está declinando por su contaminación, lo que hace necesaria la utilización de otras alternativas. Los equipos aneroides y oscilométricos ofrecen una opción, pero ameritan

---

Artículo recibido en: Febrero 2016. Aceptado para publicación en: Julio 2016.  
Dirigir correspondencia a: Juan Pablo González. Email: juanpgonzalezr@hotmail.com

ser calibrados periódicamente y validados acorde a protocolos estandarizados<sup>2</sup>. El objetivo de la presente revisión es brindar conocimientos que permitan aplicar técnicas adecuadas en el proceso de medición de la PA, así como, ofrecer orientación sobre la selección de los equipos, validación y valor pronóstico de la PA en la consulta.

## MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La PA puede ser evaluada con dos métodos: invasivo y no invasivo. El método invasivo corresponde a la medición intra-arterial. En la presente revisión describiremos los métodos no invasivos:

**Método auscultatorio:** Los equipos esfigmomanométricos permiten la oclusión de una arteria con un brazalete inflable colocado en uno de los miembros, la desinflación gradual del brazalete restablece el flujo sanguíneo a la extremidad, la deformación arterial ocasionada por el brazalete condiciona una turbulencia en el flujo sanguíneo que origina ruidos que pueden ser detectados por el estetoscopio, siendo conocidos como ruidos de Korotkoff. Clásicamente se clasifican en 5 fases. La fase I en la que se inician los ruidos y se hace el pulso palpable representa la PA sistólica. En la fase V los sonidos desaparecen completamente, representando la PA diastólica. En el equipo de mercurio, la columna de mercurio debe tener una escala de calibración que va de 0 a 300 mmHg. El equipo anerode, debe mantener su aguja en nivel 0 mmHg antes de proceder a inflar su manguito, y debe retornar a éste punto al ser desinflando. Este último equipo, debido a su diseño, es más propenso a sufrir alteraciones mecánicas que el de mercurio, lo que puede alterar la exactitud de sus determinaciones<sup>1</sup>. Ambos modelos requieren mantenimiento periódico. Los esfigmomanómetros de mercurio requieren limpieza y revisión cada 6 meses para uso hospitalario y cada 9 meses para uso particular. El esfigmomanómetro anerode debe ser calibrado cada 6 meses usando un tubo en Y conectado al esfigmomanómetro de mercurio, se recalibra el equipo cuando las lecturas difieren en más de 4 mmHg<sup>3</sup>. El balón de aire ubicado en el brazalete debe tener un tamaño adecuado acorde

al brazo del individuo al cual se le toma la PA. Mangos cortos generan sobreestimación y mangos largos subestimación del valor real de PA.

**Método oscilométrico:** Mientras se desinfla el manguito del esfigmomanómetro el equipo oscilométrico registra las oscilaciones de la pared arterial que sale del colapso ofrecido por el brazalete, sus primeras oscilaciones comienzan aproximadamente en la presión sistólica y continúan por debajo de la presión diastólica. El punto de mayor oscilación señala la PA media. Mediante esta oscilación y la aplicación de algoritmos matemáticos se puede calcular la PA sistólica y diastólica<sup>4</sup>. Esta herramienta ha permitido el desarrollo de diversos dispositivos que facilitan la medición de la PA, no sólo en la arteria braquial en la consulta, sino la utilización de dispositivos que favorecen la medición de forma ambulatoria permitiendo el Monitoreo Ambulatorio de PA (MAPA), así como, los monitores en el hogar. Las diversas características de los equipos varían acorde a la empresa fabricante, esto implica la necesidad de estrictos procesos de validación para su utilización<sup>1</sup>.

**Método ultrasonográfico:** Los equipos que incorporan esta técnica usan un transmisor de ultrasonido ubicado sobre la arterial braquial bajo el brazalete del esfigmomanómetro. Cuando el brazalete es desinflado, el movimiento de la pared arterial causado por la PA sistólica origina un cambio en la fase doppler en el reflejo de la onda del ultrasonido. La PA diastólica es grabada como el punto donde la disminución de la movilización arterial ocurre<sup>1</sup>.

## VARIABLES INFLUYENTES EN EL VALOR DE PRESIÓN ARTERIAL

**Variables dependientes del ambiente:** Diferentes elementos ambientales generan variaciones en el valor de PA, como son la contaminación ambiental<sup>5</sup>, el ruido del tráfico<sup>6</sup>, el ruido de los aeropuertos<sup>7</sup> y la temperatura ambiental<sup>8</sup>.

**Variables dependientes del sujeto:** La postura del sujeto imprime una variación en el valor de

PA, sea que el sujeto se encuentre acostado, sentado o de pie. Al estar acostado en posición supina la PA es más elevada que al estar sentado<sup>9</sup>. Comparar la medición de la PA sentado y de pie permite evaluar los cambios y determinar la presencia de hipotensión ortostática. En pacientes ancianos, diabéticos, con disautonomías u otras condiciones en las que la hipotensión ortostática puede ser frecuente, se recomienda la medición de la PA de 1 a 3 minutos luego de ponerse de pie. La hipotensión ortostática se define como una reducción de la PA sistólica  $> 20$  mmHg o de la PA diastólica  $> 10$  mmHg luego de ponerse de pie<sup>2</sup>. La posición del brazo cuando el paciente está sentado también modifica el valor de la PA. Hay un incremento progresivo de la PA, alrededor de 5-6 mmHg, cuando el brazo se desplaza por debajo de la horizontal, y viceversa cuando se desplaza hacia arriba. La PA también puede aumentar 5-6 mmHg si la espalda no está apoyada durante la medición<sup>4</sup>.

Si el paciente está realizando una actividad física o se encuentra nervioso, puede presentar valores diferentes a los expuestos en reposo, relajado, luego de unos minutos de descanso. En los pacientes con fiebre leve ( $\geq 37,5$  °C) se registra un aumento significativo de PA sistólica<sup>10</sup>. Luego de las comidas, en los pacientes con disautonomías se puede presentar una reducción de PA (hipotensión postprandial) hasta 2 horas luego de la ingesta de alimentos<sup>11</sup>. Los alimentos también pueden influir en la variación de la PA, así como, el consumo de cigarrillo<sup>12</sup> y café<sup>13</sup>, los cuales generan un aumento transitorio.

**Variables dependientes del dispositivo de lectura:** Es indispensable la selección adecuada del tamaño del brazalete para una óptima medición de la PA. El incremento en la prevalencia de obesidad hace que el número de pacientes que ameritan brazaletes largos se incremente, haciendo necesario contar con diversas opciones de brazaletes que se ajusten a cada paciente. Un adecuado brazalete requiere que la vejiga inflable abarque entre el 80 a 100% de la circunferencia del brazo, y un 40% de la longitud del mismo<sup>4</sup>.

## TÉCNICA PARA LA MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL<sup>2,14</sup>

- Permitir que el paciente permanezca sentado 3 a 5 minutos antes de realizar la medición.
- Evitar fumar y tomar café 30 minutos antes de la medición.
- La habitación debe mantener una temperatura confortable, ser silenciosa y sólo debe estar el paciente y el técnico que toma la PA.
- Remueva la ropa apretada y asegure que el brazo esté relajado soportado a nivel del corazón.
- La espalda debe estar recta apoyada al espaldar, los pies no deben estar cruzados, se deben ubicar ambos sobre el suelo.
- La vejiga debe estar vacía.
- Utilice el manguito acorde al tamaño del brazo.
- Señale al paciente que no debe hablar durante la medición.
- Realizar al menos 2 mediciones de la PA, en la posición sentada, con 1 a 2 minutos de separación. Considerar el promedio de PA si es apropiado.
- En pacientes con arritmia, como fibrilación auricular, hacer repetidas mediciones de la PA para mejorar la precisión.
- La columna de mercurio del esfigmomanómetro debe encontrarse vertical. Si mira con detenimiento el tope de la columna de mercurio, se dará cuenta que esta tiene dos curvaturas denominadas meniscos. El menisco superior que hace la cúpula de la columna y el menisco inferior está adosado al cristal que lo contiene. Tome al valor de PA teniendo como referencia el menisco inferior. Cuando utilice el método auscultatorio, infle el manguito de 20 a 30 mmHg por encima de la PA sistólica palpable; descienda la columna lentamente a 2 mmHg por segundo o por latido; la fase I y la fase V de los ruidos de Korotkoff identifican la PA sistólica y diastólica respectivamente.

Luego que desaparezcan los ruidos siga bajando la columna de mercurio a la misma velocidad unos 10 mm Hg más, vigilante de si aparece otro latido que identifique la PA diastólica, luego libere el aire del manguito.

- En algunas circunstancias los ruidos de Korotkoff se auscultan a todo lo largo del descenso de la columna de mercurio, es decir, no desaparecen. Este fenómeno se observa en los niños, las embarazadas y en los jóvenes durante una prueba de esfuerzo. Bajo estas circunstancias se recomienda que se tome el valor de PA diastólica el cuarto ruido de Korotkoff, el cual se hace evidente por el cambio de tono, antes del tono final.
- En la primera visita, mida la PA en ambos brazos para determinar diferencias, en caso de hallarlas, utilice el brazo de mayor valor como referencia.
- En la primera visita de pacientes diabéticos, ancianos u otras condiciones en las que se piense en hipotensión ortostática, mida la PA de pie 1 a 3 minutos luego de que el paciente se incorpore.

## PRONÓSTICO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA CONSULTA

La PA medida en la consulta es un fuerte e independiente predictor de eventos cardiovasculares. La relación entre la PA y los eventos cardiovasculares es independiente de la edad, género y raza. Lewington y col<sup>15</sup>, en su meta-análisis, el cual incluye más de un millón de sujetos en 61 estudios observacionales, demostró la relación lineal entre el valor de PA y los eventos cardiovasculares. Se evidenció como el riesgo de eventos cardiovasculares se inicia por encima del valor de 115/75 mmHg, y se duplican por cada aumento de 20 mmHg de PA sistólica y 10 mmHg de PA diastólica. De igual forma, un estudio realizado en 19083 hombres entre los 40 a 69 años de edad, seguidos durante 19,5 años, demostró que una presión de pulso (diferencia entre la PA sistólica y diastólica) amplia, fue un predictor independiente y significativo de mor-

talidad total, mortalidad cardiovascular, y en especial mortalidad coronaria<sup>16</sup>. La relación con mortalidad cerebrovascular no fue significativa.

El valor pronóstico expuesto por la medición de la PA debe ser integrado a una evaluación global de riesgo cardiovascular, determinada por las comorbilidades asociadas, lesión de órgano blanco y calculadoras de riesgo cardiovascular global.

## DEBILIDADES DE LA MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA CONSULTA

A pesar del valor pronóstico que la medición de la PA en la consulta pueda representar, no es un reflejo adecuado de la PA del individuo fuera de la misma, lo que atenúa la fuerza de asociación entre la PA y los eventos cardiovasculares. El MAPA supera esta limitación. Dentro de las ventajas del MAPA se encuentran<sup>17</sup>:

- Aporta un mayor número de mediciones.
- Provee un perfil de la PA del paciente en el ambiente diario usual.
- Permite la identificación de la hipertensión de bata blanca y la hipertensión enmascarada.
- Demuestra la hipertensión nocturna.
- Evalúa la variabilidad de la PA sobre 24 horas.
- Evalúa la eficacia de la medicación antihipertensiva durante 24 horas.
- Es un fuerte predictor de morbilidad y mortalidad cardiovascular, más que la medición en la oficina.
- Dos aspectos importantes a resaltar son el mayor poder predictor de riesgo del MAPA y la habilidad para clasificar a los sujetos como hipertensos de bata blanca o enmascarados. Dolan y col<sup>18</sup>, demostraron que las variables de PA obtenidas por MAPA tienen un mayor poder predictivo de riesgo que las variables obtenidas en la consulta, esto mediante un estudio prospectivo con 5292 pacientes hipertensos aun no tratados, en una población de

Dublin, Irlanda; luego de un seguimiento de 7,9 años se presentaron 646 muertes (389 de causa cardiovascular) observándose mediante análisis de regresión múltiple de Cox, que la PA sistólica diurna (HR 1,09; IC95% 1,04-1,13), nocturna (HR 1,14; IC95% 1,10-1,18) y de 24 horas (HR 1,11; IC95% 1,07-1,16) estuvieron significativamente asociadas a la mortalidad por todas las causas, no así, la PA sistólica en la consulta (HR 1,02; IC95% 0,99-1,05). La PA diastólica también mostró un comportamiento similar. Este estudio aporta dos resultados interesantes: el MAPA presenta un valor predictivo de riesgo más poderoso que la clásica medición en la consulta, y la PA nocturna es el más potente predictor de los resultados.

Adicionalmente, el MAPA aporta el conocimiento sobre el porcentaje de descenso nocturno de la PA. Reducciones menores al 10%, patrón no dipper, o aumentos de la PA durante el sueño, patrón riser, generan un incremento significativo del riesgo cardiovascular comparado con aquellos que muestran una reducción de la PA nocturna entre 10 a 20%<sup>19</sup>.

Además, el uso del MAPA ha permitido descubrir 2 condiciones que son desconocidas cuando la PA es medida únicamente en el ambiente clínico, que son: 1.- hipertensión aislada en la consulta (hipertensión de bata blanca), en la cual el valor de PA obtenido en la consulta es alto, con una PA sistólica  $\geq 140$  mm Hg o una PA diastólica  $\geq 90$  mm Hg, mientras que la PA ambulatoria o en la casa se mantiene en su rango normal; y 2.- la hipertensión enmascarada, en la cual la PA en la consulta es normal, mientras que la PA ambulatoria o en casa está elevada<sup>2</sup>.

Fagard y Cornelissen<sup>20</sup> desarrollaron un meta-análisis para evaluar la incidencia de eventos cardiovasculares en hipertensos de bata blanca, hipertensos enmascarados e hipertensión sostenida, comparado con normotensos. Siete estudios fueron incluidos comprendiendo un total de 11052 participantes. El promedio de edad de los sujetos fue 63 años, el 53% fueron hombres. Durante un

periodo de seguimiento de 8 años se presentaron 912 eventos cardiovasculares. El total de riesgo ajustado comparado con los normotensos fue de HR 1,12 (IC95% 0,84-1,50;  $p=0,59$ ) para hipertensión de bata blanca, de 2,00 (IC95% 1,58-2,52;  $p<0,001$ ) para hipertensión enmascarada y de 2,28 (IC95% 1,87-2,78;  $p<0,001$ ) para hipertensión sostenida. Este estudio demuestra que no hay una incidencia significativamente diferente de eventos cardiovasculares entre los individuos normotensos y los hipertensos de bata blanca, y que la hipertensión enmascarada incrementa la incidencia de eventos cardiovasculares casi de forma similar a la hipertensión sostenida.

Sin embargo, Briasoulis y col<sup>21</sup>, presentaron en el año 2016 un meta-análisis específicamente diseñado para evaluar el riesgo de sujetos con hipertensión de bata blanca, incluyendo 29100 participantes (13538 normotensos, 4806 con hipertensión de bata blanca y 10756 con hipertensión sostenida) con una edad media de 53 años, de 14 estudios prospectivos, con 8 años de seguimiento. Se observó que en los sujetos con hipertensión de bata blanca, comparado con los normotensos, se incrementó el riesgo de eventos cardiovasculares en 73% (OR 1,73, IC95% 1,27-2,36;  $p=0,006$ ) y de mortalidad cardiovascular en 179% (OR 2,79, IC95% 1,62-4,80;  $p<0,001$ ). No se observó incremento de riesgo asociado a mortalidad por todas las causas y enfermedad cerebrovascular. Adicionalmente, los análisis demostraron que el riesgo en hipertensión de bata blanca fue menor que en hipertensión sostenida, lo que posiciona a la hipertensión de bata blanca como un elemento intermedio de riesgo cardiovascular entre la normotensión y la hipertensión sostenida.

La frecuencia de hipertensión de bata blanca está presente en el 20% de los individuos diagnosticados como hipertensos en la consulta<sup>19</sup>. Al integrar los conceptos de hipertensión de bata blanca e hipertensión enmascarada, asociando la medición fuera de consulta de la PA, se puede observar que una única medición de la PA en la consulta puede diagnosticar erróneamente el estado real de PA de un individuo hasta en un 30% de los casos.

## VENTAJAS DE LOS EQUIPOS OSCILOMÉTRICOS AUTOMÁTICOS EN LA MEDICIÓN EN LA CONSULTA

Estos equipos permiten ser programados para realizar 2 o más mediciones automáticas a intervalos regulares, de esta forma, se puede dejar al paciente sólo en la habitación en donde se mide la PA eliminando la variable observador (quien toma la PA). Esta técnica permite reducir el efecto de bata blanca y el enmascaramiento<sup>22</sup>. Además, las mediciones automáticas, dejando el paciente sólo en la habitación, permiten realizar mediciones de PA con mejor poder predictivo que las mediciones hechas en la práctica clínica diaria<sup>23</sup>. La medición de la PA con equipos oscilométricos electrónicos, es mejor predictor de daño de órgano blanco comparado con la medición con esfigmomanómetros convencionales<sup>24</sup>.

## EQUIPOS VALIDADOS PARA LA MEDICIÓN

Debido a la contaminación y prohibición de la utilización de esfigmomanómetros de mercurio, nace la necesidad de equipos equivalentes que no contengan mercurio y que permitan una medición precisa de la PA. Esto ha llevado al desarrollo de diversos protocolos de validación de los instrumentos para su uso clínico y de investigación, dentro de estos, la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH), presenta el Protocolo Internacional<sup>25</sup> que debe ser aplicado para la evaluación de los dispositivos en el mercado. En su página web <http://www.dableducational.org/> se puede acceder a la lista actualizada de equipos que son recomendados, o no recomendados, acorde a los resultados de los estudios de validación publicados.

Los dispositivos de muñeca abarcan un 30% del mercado mundial y son los preferidos por el 90% de los pacientes, sin embargo, su utilización no es recomendada debido a la poca precisión de sus mediciones, esto condicionado a que son mediciones periféricas cuya PA varía notoriamente de acuerdo a la posición del brazo, y las dificultades inherentes al calcular los valores por la presencia de 2 arterias<sup>26</sup>.

## ERRORES FRECUENTES QUE SE DEBEN EVITAR EN LA TOMA DE PRESIÓN ARTERIAL

- Tomar la PA en la camilla de la consulta es un error frecuente, sea con el paciente acostado o sentado en la camilla sin apoyo en la espalda y con los pies al aire.
- Colocar la campana del estetoscopio bajo el brazalete.
- Desinflado brusco del manguito.
- Uso de esfigmomanómetro de muñeca (Recomendado sólo en obesidad extrema).
- Permitir que el paciente hable durante la medición.
- Redondear las cifras de PA eliminando los últimos dígitos.

En resumen, una óptima toma de la PA en la consulta brinda una adecuada aproximación del riesgo cardiovascular de los pacientes. Para esto, se requiere controlar las diversas variables que intervienen en la técnica de medición, y el atenuar, con dispositivos ambulatorios, las debilidades inherentes a la toma de PA en la consulta. Actualmente, los equipos oscilométricos, adecuadamente validados, son lo más recomendados para utilizar en el consultorio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Rocella EJ. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals: Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans: A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2005;45:142-161.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management



- of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-1357.
3. Hernández R, Velasco M, Armas M. Hipertensión arterial para el clínico. Sección II. Capítulo I. La Evaluación Clínica del Paciente Hipertenso. Dinamic Sings c.a. Venezuela 2008.
  4. López J. Programa para la Detección, Evaluación y Tratamiento del Paciente Hipertenso. 2da Edición. Proimpre c.a. San Cristóbal, Táchira, Venezuela. 2007.
  5. Liang R, Zhang B, Zhao X, Ruan Y, Lian H, Fan Z. Effect of exposure to PM<sub>2.5</sub> on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2014;32:2130-2140.
  6. van Kempen E, Babisch W. The quantitative relationship between road traffic noise and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:1075-1086.
  7. Jarup L, Babisch W, Houthuijs D, Pershagen G, Katsouyanni K, Cadum E, Dudley ML, Savigny P, Seiffert I, Swart W, Breugelmans O, Bluhm G, Selander J, Haralabidis A, Dimakopoulou K, Sourtzi P, Velonakis M, Vigna-Taglianti F. Hypertension and exposure to noise near airports: the HYENA study. *Environmental health perspectives* 2008;116:329-333.
  8. Alperovitch A, Lacombe JM, Hanon O, Dartigues JF, Ritchie K, Ducimetiere P, Tzourio C. Relationship between blood pressure and outdoor temperature in a large sample of elderly individuals: the Three-City study. *Arch Intern Med* 2009;169:75-80.
  9. Netea RT, Lenders JW, Smits P, Thien T. Both body and arm position significantly influence blood pressure measurement. *J Hum Hypertens* 2003;17:459-462.
  10. Shinji M. A study of the association with blood pressure difference causing body temperature  $\geq 37.5$  degrees C and hypertension in department of primary care. *Clin Physiol Funct Imaging* 2013;33:441-449.
  11. Lipsitz LA, Ryan SM, Parker JA, Freeman R, Wei JY, Goldberger AL. Hemodynamic and autonomic nervous system responses to mixed meal ingestion in healthy young and old subjects and dysautonomic patients with postprandial hypotension. *Circulation* 1993;87:391-400.
  12. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991;265:2226-2228.
  13. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005;23:921-928.
  14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
  15. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
  16. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard J-L, Ducimetière P, Guize L. Pulse Pressure: A Predictor of Long-term Cardiovascular Mortality in a French Male Population. *Hypertension* 1997;30:1410-1415.
  17. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013;31:1731-1768.
  18. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Hond ED, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality: The Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2005;46:156-161.
  19. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32:1359-1366.
  20. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2193-2198.
  21. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *J Hypertens* 2016;34:593-599.
  22. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension* 2010;55:195-200.

23. Myers MG, Valdivieso M, Kiss A. Use of automated office blood pressure measurement to reduce the white coat response. *J Hypertens* 2009;27:280-286.
24. Campbell NR, McKay DW, Conradson H, Lonn E, Title LM, Anderson T. Automated oscillometric blood pressure versus auscultatory blood pressure as a predictor of carotid intima-medial thickness in male firefighters. *J Hum Hypertens* 2007;21:588-590.
25. O'Brien E, Atkins N, Stergiou G, Karpettas N, Parati G, Asmar R, Imai Y, Wang J, Mengden T, Shennan A. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit* 2010;15:23-38.
26. Parati G, Asmar R, Stergiou GS. Self blood pressure monitoring at home by wrist devices: a reliable approach? *J Hypertens* 2002;20:573-578.

## PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.

*Melissa Fermín, Rita Pizzi, Liliana Fung, María Auxiliadora Curiel, Yohana Pérez, Indira Centeno, Alexander Mendoza*

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Unidad de Endocrinología Ginecológica, Hospital Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(3): 187-195

### RESUMEN

**Objetivo:** Analizar en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP), alteraciones del metabolismo lipídico y su correlación con el índice de masa corporal y resistencia insulínica.

**Métodos:** Estudio observacional descriptivo de 30 pacientes con SOP, que cumplieron los criterios de inclusión, entre marzo y septiembre de 2013. Se evaluó el perfil lipídico y se correlacionó con índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal (CA) y HOMA-IR, empleándose el Coeficiente V de Cramer.

**Resultados:** El 36,67% (11/30 pacientes) tuvieron colesterol total (CT) >200 mg/dL; 86,67% (26/30 pacientes) cHDL <50 mg/dL.; 63,33% (19/30 pacientes) cLDL >130 mg/dL y el 73,33% (22/30 pacientes) triglicéridos (TG) >150 mg/dL. El 93,33% (28/30 pacientes) presentaron alteraciones de al menos uno de los factores del perfil lipídico. Se observó una correlación baja entre IMC y CT (0,20), moderada entre IMC y cHDL (0,48) y muy baja entre IMC y TG (0,12). La relación entre perfil lipídico y CA demostró una correlación baja entre CA y CT (0,25), CA y cHDL de 0,45 (correlación moderada) y CA y TG de 0,23 (correlación baja). Las correlaciones entre HOMA-IR y perfil lipídico reflejaron una correlación moderada entre HOMA-IR y CT (0,52), HOMA-IR y cHDL de -0,34 (correlación inversa baja) y HOMA-IR y TG de 0,30 (correlación baja).

**Conclusión:** La dislipidemia es común en pacientes con SOP; las alteraciones más frecuentes fueron disminución del cHDL (87,10%) y elevación de TG (74,19%), las cuales son factores de riesgo cardiovascular en la mujer.

**Palabras clave:** Síndrome de ovario poliquístico, dislipidemia, perfil lipídico.

## LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS), abnormal lipid metabolism and its correlation with body mass index and insulin resistance.

**Methods:** Observational, descriptive study of 30 patients with PCOS, who met the inclusion criteria between March and September 2013. Lipid profile was evaluated and correlated with body mass index (BMI), waist circumference (WC) and HOMA-IR, using the Cramer V coefficient.

---

Artículo recibido en: Marzo 2015. Aceptado para publicación en: Agosto 2016.  
Dirigir correspondencia a: Rita Pizzi. Email: pizzi.rita@gmail.com

**Results:** The 36.67% (11/30 patients) had total cholesterol (TC) > 200 mg/dL; 86.67% (26/30 patients) HDL-C < 50 mg/dL; 63.33% (19/30 patients) LDL-C > 130 mg/dL and 73.33% (22/30 patients) triglycerides (TG) > 150 mg/dL. The 93.33% (28/30 patients) showed abnormalities at least one factor lipid profile. We observed a low correlation between BMI and CT (0.20), BMI and HDL-C of 0.48 (moderate correlation) and BMI and TG 0.12 (very low correlation). The relationship between lipid profile and WC demonstrated a low correlation between WC and CT (0.25), WC and HDL-C 0.45 (moderate correlation), and WC and TG 0.23 (low correlation). The correlations between HOMA-IR and lipid profile showed a moderate correlation between HOMA-IR and CT (0.52), HOMA-IR and HDL-C of -0.34 (low inverse correlation), and HOMA-IR and TG 0.30 (low correlation).

**Conclusion:** Dyslipidemia is common in patients with PCOS. The most frequent alterations were decreased HDL cholesterol (87.10%) and elevated TG (74.19%), which are cardiovascular risk factors in women.

**Key Words:** Polycystic ovary syndrome, dyslipidemia, lipid profile.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es una alteración frecuente con manifestaciones sistémicas; su etiología es compleja, heterogénea y no está completamente entendida<sup>1</sup>. En la actualidad hay varios consensos de diferentes Instituciones y Sociedades para el diagnóstico de SOP. Según los criterios de Rotterdam el SOP se diagnostica con la presencia de dos de los tres siguientes criterios: 1) oligoanovulación, 2) hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, 3) ovarios poliquísticos por ecasonografía<sup>2</sup>. El SOP se relaciona con alteraciones hormonales del eje hipófisis-ovario (disfunción menstrual, hiperandrogenismo, infertilidad y ovarios poliquísticos) y resistencia a la insulina<sup>3,4</sup>. Las mujeres con esta condición también muestran un perfil cardiovascular característico del síndrome metabólico o de resistencia a la insulina (hiperinsulinismo, obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial) y un estado protrombótico, lo cual las coloca en una condición de mayor riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular<sup>5</sup>.

El hiperandrogenismo, la anovulación y la resistencia a la insulina afectan el metabolismo de lípidos en el SOP<sup>6</sup>, evidenciándose un patrón aterogénico, caracterizado por aumento de los triglicéridos (TG), disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento de las de baja densidad (LDL) pequeñas y densas<sup>7,8</sup>. Este perfil aterogénico se asocia a un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>9</sup>. Este patrón

de lípidos es similar al encontrado en pacientes con DM2, y esto se debe principalmente a la resistencia a la insulina, que deteriora la capacidad de la insulina para suprimir la lipólisis, lo que aumenta la movilización de los ácidos grasos libres del tejido adiposo. En consecuencia, el aumento de ácidos grasos libres en el hígado y la resistencia hepática a la insulina, conlleva a alteraciones en la síntesis y catabolismo de lipoproteínas de muy baja densidad<sup>10</sup>.

En un grupo de pacientes con diagnóstico de SOP evaluadas en la consulta de endocrinología ginecológica del Hospital Universitario de Caracas, en el período comprendido entre marzo y septiembre de 2013, se planteó analizar la relación existente entre dicha patología y las alteraciones del metabolismo lipídico. Para ello, se evaluaron los niveles de colesterol total, cHDL, cLDL y triglicéridos, se determinó la frecuencia y las características de las alteraciones del perfil lipídico, y se correlacionaron los niveles de colesterol total, cHDL y triglicéridos con índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal (CA) y niveles de HOMA-IR.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo. Se obtuvo una muestra de 30 pacientes con diagnóstico de SOP confirmado a través de los criterios de Rotterdam con edades comprendidas entre los 18 y 40 años, vistas en la consulta de endocrinología ginecológica del Hospital Uni-

versitario de Caracas, dentro del período de estudio. Se excluyeron aquellas pacientes con hiperandrogenismo por otras causas, como hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos y síndrome de Cushing; pacientes con uso de medicamentos con potencial para afectar la función reproductiva o metabólica, tales como anticonceptivos orales, drogas antiandrogénicas, hipoglucemiantes orales, estatinas o terapia con glucocorticoides (hasta 60 días antes de ingresar al estudio) y mujeres embarazadas.

Las pacientes fueron incluidas en el estudio previo consentimiento informado por escrito y una vez aceptadas las condiciones del mismo. Se les registró en una ficha de recolección de datos diseñada para ello, que incluía datos de identificación, edad, antecedentes familiares, personales y gineco-obstétricos de importancia. Posteriormente se les realizó el examen físico completo, donde se incluían como parte de su evaluación, la toma de tensión arterial, peso, talla, IMC, CA, evaluación de la escala de hirsutismo de Ferriman y Gallway, evaluación de presencia de acné, acantosis nigricans, alopecia y seborrea. Dicha evaluación fue realizada por el mismo observador y con el uso de los mismos instrumentos (tensiómetro, peso y cinta métrica). Se midió la CA con cinta métrica flexible colocada en el punto medio de la línea entre el último arco costal y la cresta iliaca, y en base a los valores obtenidos, se clasificaron a las pacientes según el criterio de la Adult Treatment Panel III (ATP III) en: CA normal ( $\leq 88$  cm) y obesidad abdominal ( $> 88$  cm)<sup>11</sup>. Se determinó el IMC, mediante la fórmula peso/talla<sup>2</sup>. Según los valores obtenidos, y bajo las categorías de IMC según la Organización Mundial de la Salud<sup>12</sup>, se agruparon a las pacientes en 5 categorías: Bajo peso ( $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup>), Normopeso (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), Sobrepeso (25-29,9 kg/m<sup>2</sup>), Obesidad grado I (30-34,9 kg/m<sup>2</sup>), Obesidad grado II (35-39,9 kg/m<sup>2</sup>) y Obesidad grado III ( $> 40$  kg/m<sup>2</sup>).

A cada paciente se le realizó la evaluación ultrasonográfica transvaginal (entre el día 1 a 3 del ciclo menstrual o en amenorrea) con el equipo ALOKA IPC-1530, empleando transductor transvaginal de 5 MHz, para determinar la presencia o no de

criterios ultrasonográficos de ovarios poliquísticos, volumen ovárico mayor de 10 cc y/o más de 12 folículos menores de 10 mm, dicha evaluación fue realizada por el mismo observador. Este mismo día se les realizó la toma de muestras de sangre venosa, para lo cual las pacientes debían cumplir entre 10 a 12 horas de ayuno, se determinó: hematología completa, glucemia e insulina basal, 60 y 120 minutos post-carga de 75 g de glucosa, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), colesterol total (CT), colesterol de la lipoproteína de alta densidad (cHDL), colesterol de la lipoproteína de baja densidad (cLDL) y triglicéridos (TG), testosterona libre, 17-OH progesterona, tirotrópina (TSH) y prolactina.

La concentración plasmática de TG y CT se analizó por método enzimático con auto analizador Olympus AU640e, con reactivos de Beckman Coulter. El cHDL se cuantificó por método enzimático después de precipitación con heparina y cloruro de manganeso. El cLDL se estimó a través de la ecuación de Friedewald  $cLDL = CT - (cHDL + TG/5)$ . Para la determinación de la prueba de tolerancia oral glucosada en cuanto a los valores de glucemia, se utilizó el kit de glucemia reactiva con el método glucosa oxidasa con auto analizador Olympus AU640e. Para los valores de insulina se estudió la insulina ultrasensible a través del inmunoensayo de electroquimioluminiscencia, y fue realizado en el analizador automático TOSOH. Obtenidos estos valores se calculó el HOMA-IR (insulin ratio or homeostatic model assesment), mediante la fórmula: Insulina en ayunas ( $\mu U/mL$ ) x glucemia en ayunas (mmol/L)/22,5 siendo el valor normal  $< 2,5$ .

**Análisis estadístico:** el análisis estadístico se fundamentó en las técnicas de estadística descriptiva y el análisis clásico de tablas de contingencia con apoyo del paquete SPSS Statistics 19. Para evaluar las posibles relaciones entre variables de escala planteadas en este estudio, se calcularon los respectivos Coeficientes de asociación V de Cramer. Para su interpretación se tomaron como criterio orientador las indicaciones de Morales<sup>13</sup>: valor de 0 a 0,20 relación muy baja, de 0,20 a 0,40 baja, 0,40 a 0,60 moderada, de 0,60 a 0,80

apreciable alta y de 0,80 a 1 alta o muy alta. Dado que la muestra es no probabilística, se desconoce el grado de representatividad que tiene la misma y, en consecuencia, no se puede medir o controlar el error probable de muestreo sobre cualquier generalización acerca de la población, por lo que no es adecuado utilizar técnicas de estadística inferencial y las conclusiones de esta investigación se circunscriben a la muestra estudiada.

## RESULTADOS

**Caracterización de la muestra:** La muestra estuvo constituida por un total de 30 pacientes que reunieron los criterios de inclusión, con edades comprendidas entre los 18 y los 39 años, media ( $\bar{x}$ )=27,73, desviación estándar ( $s$ )=4,76 y mediana=27. En cuanto a su distribución, 8 pacientes (26,67%) oscilaban entre los 18 y 25 años; 15 pacientes (50%) tenían entre 26 y 30 años y 7 (23,33%) entre 31 y 39 años. El IMC osciló entre 19 y 48 kg/m<sup>2</sup>,  $\bar{x}$ =27,70 kg/m<sup>2</sup>;  $s$ =5,88, mediana=26,10 kg/m<sup>2</sup>. En cuanto a su distribución, se encontró lo siguiente: 12 pacientes (40%) se encontraban en el rango de normopeso, 9 pacientes (30%) en sobrepeso y 9 pacientes (30%) tenían obesidad; de ellos, 7 pacientes grado 1, una paciente grado 2 y una paciente grado 3. La CA osciló entre 62 y 125 cm,  $\bar{x}$ =91,70 cm;  $s$ =13,88, mediana=90,50 cm. En cuanto a su distribución, 13 pacientes (43,33%) tenían una CA inferior a 88 cm, mientras que la de 17 pacientes (56,67%) supera este valor.

**Perfil lipídico:** Los niveles de CT oscilaron entre 120 y 286 mg/dL,  $\bar{x}$ =184,20 mg/dL;  $s$ =45,88 y mediana=182,50 mg/dL. En cuanto a su distribución, puede observarse en la Tabla I, que 19 pacientes (63,33%) tenían CT inferior a 200 mg/dL, mientras que las 11 pacientes restantes (36,67%) superaban este valor. El cHDL osciló entre 28 y 66 mg/dL,  $\bar{x}$ =42,14 mg/dL;  $s$ =9,13 y mediana=43 mg/dL. En cuanto a su distribución, 26 pacientes (86,67%) tenían niveles de cHDL por debajo de 50 mg/dL, mientras que las 4 pacientes restantes (13,33%) lo tienen por encima de este valor. El cLDL oscilaba entre 44 y 209,80 mg/dL,  $\bar{x}$ =114,19,  $s$ =40,78 y mediana=110,90 mg/dL. En cuanto a su distribución, 11 pacientes (36,67%) tenían

niveles de cLDL por debajo de 130 mg/dL y las 19 pacientes restantes (63,33%) valores  $\geq$  130 mg/dL. Los TG oscilaban entre 64 y 312 mg/dL,  $\bar{x}$ =168,17 mg/dL;  $s$ =64,59 y mediana=160,50 mg/dL. En cuanto a su distribución, 8 pacientes (26,67%) tenían valores inferiores a 150 mg/dL, mientras que las 22 pacientes restantes (73,33%) los tienen por encima de este valor. Visto en su conjunto, 28 pacientes (93,33%) presentaban alteraciones en al menos uno de los factores del perfil lipídico. Sólo dos pacientes (6,67%) no presentaron alteraciones en ningún parámetro del perfil lipídico.

**Tabla I.** Proporción de pacientes según los parámetros normales o alterados del perfil lipídico.

Variables	Normal		Alterado		Total	
	N	%	N	%	N	%
<b>Colesterol total</b>	19	63,33	11	36,67	30	100,00
<b>cHDL</b>	4	13,33	26	86,67	30	100,00
<b>cLDL</b>	11	36,67	19	63,33	30	100,00
<b>Triglicéridos</b>	8	26,67	22	73,33	30	100,00
<b>Perfil lipídico general</b>	2	6,67	28	93,33	30	100,00

Al evaluar los diferentes parámetros del perfil lipídico según el IMC, puede apreciarse en la Tabla II, que de las 30 pacientes con diagnóstico de SOP que integran la muestra, 19 (63,33%) tenían valores normales de CT y 11 (36,67%) alterados, mientras que 12 pacientes (40%) presentaban valores normales de IMC y 18 (60%) alterados, distribuyéndose éstas últimas en partes iguales en los rangos de sobrepeso y obesidad. El CT se encontró alterado en 3 de las 12 pacientes (25%) con IMC normal, en 4 de las 9 pacientes (44,44%) con sobrepeso y en 4 de las 9 pacientes (44,44%) con obesidad. Al correlacionar cada uno de los rangos de la variable IMC y colesterol total calculando el valor del coeficiente V de Cramer, fue de 0,20, lo que sugiere una relación baja entre ambas variables. En cuanto a los valores de cHDL según el IMC, 8 pacientes (36,36%) tenían IMC normal, 7 pacientes (31,82%) sobrepeso y 7 pacientes (31,82%) presentaban obesidad. El valor del coeficiente V de Cramer fue de 0,12, lo que sugiere una relación muy baja entre ambas variables.

**Tabla II.** Proporción de pacientes clasificadas por rangos de colesterol total (CT), colesterol de la lipoproteína de alta densidad (cHDL), triglicéridos (TG) e índice de masa corporal (IMC).

IMC	CT		cHDL		TG	
	Normal	Alterado	Normal	Alterado	Normal	Alterado
<b>Normopeso</b> (IMC<25)	9 (30,0)	3 (10,0)	4 (13,3)	8 (26,6)	4 (13,3)	8 (26,6)
<b>Sobrepeso</b> (25≤IMC<30)	5 (16,6)	4 (13,3)	0 (0,0)	9 (30,0)	2 (6,6)	7 (23,3)
<b>Obesidad</b> (IMC≥30)	5 (16,6)	4 (13,3)	0 (0,0)	9 (30,0)	2 (6,6)	7 (23,3)
<b>Total</b>	19 (63,3)	11 (36,6)	4 (13,3)	26 (86,6)	8 (26,6)	22 (73,3)

Datos en N (%)

Al evaluar la variable CA y perfil lipídico (Tabla III), se aprecia que 13 pacientes (43,33%) tenían CA dentro de límites normales, mientras que las 17 restantes (56,67%) tenían valores que reflejaban obesidad abdominal. De las pacientes con niveles de CT alterado, 3 (27,27%) tenían CA normal y 8 pacientes (72,73%) alterado. El valor del coeficiente V de Cramer fue de 0,25 lo que sugiere una relación baja entre ambas variables. Al evaluar CA y niveles de cHDL, se observa que la totalidad de pacientes con CA >88 cm tenían valores alterados. Al correlacionar ambas variables calculando el valor del coeficiente V de Cramer, éste fue de 0,45, lo que sugiere una relación moderada entre ambas variables. Al relacionar niveles de TG y CA, se observa que de las 17 pacientes con CA >88 cm, 14 (82,35%) tenían valores alterados y 3 (17,65%) dentro de límites normales; mientras que de las 13 pacientes con CA normal, 8 (61,5%) tenían TG alterados

y 5 (38,46%) normales. El valor del coeficiente V de Cramer al correlacionar ambas variables fue de 0,23, lo que sugiere una relación directa baja entre ambas variables.

En la tabla IV se evalúan los diferentes parámetros del perfil lipídico y el HOMA-IR. De las 30 pacientes con diagnóstico de SOP que integran la muestra, 6 (20%) tenían valores de HOMA-IR dentro del rango normal y 24 (80%) alterados. De estas últimas, 17 pacientes (70,83%) tenían valores normales de colesterol total y 7 pacientes (29,17%) los tenían alterados. El coeficiente de correlación entre colesterol total y HOMA-IR refleja, un valor de 0,52 del coeficiente V de Cramer, lo cual sugiere una relación directa moderada. Al evaluar niveles de cHDL y HOMA-IR, se observa que de las 24 pacientes con HOMA-IR alterados, sólo 2 pacientes (8,33%) tenían valores normales de cHDL y 22 pacientes (91,67%) los tenían

**Tabla III.** Proporción de pacientes clasificadas por rangos de colesterol total (CT), colesterol de la lipoproteína de alta densidad (cHDL), triglicéridos (TG) y circunferencia abdominal (CA).

CA	CT		cHDL		TG	
	Normal <200	Alterado ≥200	Normal ≥50	Alterado <50	Normal <150	Alterado ≥150
<b>Normal</b> (CA ≤88 cm)	10 (33,3)	3 (10,0)	4 (13,3)	9 (30,0)	5 (16,6)	8 (26,6)
<b>Alterado</b> (CA >88cm)	9 (30,0)	8 (26,6)	0 (0,0)	17 (56,6)	3 (10,0)	14 (46,6)

Datos en N (%)

**Tabla IV.** Proporción de pacientes clasificadas por rangos de colesterol total (CT), colesterol de la lipoproteína de alta densidad (cHDL), triglicéridos (TG) y HOMA-IR

HOMA-IR	CT		cHDL		TG	
	Normal <200	Alterado ≥200	Normal ≥50	Alterado <50	Normal <150	Alterado ≥150
<b>Normal</b> (≤2,5)	2 (6,6)	4 (13,3)	2 (6,6)	4 (13,3)	3 (10,0)	3 (10,0)
<b>Alterado</b> (>2,5)	17 (56,6)	7 (23,3)	2 (6,6)	22 (73,3)	5 (16,6)	19 (63,3)

Datos en N (%)

alterados. El coeficiente de correlación V de Cramer entre cHDL y HOMA-IR fue de -0,34, lo cual sugiere una relación inversa baja. Por último, al relacionar valores de TG y HOMA-IR, se obtuvo que de las 24 pacientes con HOMA-IR alterados, 5 (20,83%) tenían valores normales de TG y 19 pacientes (79,17%) alterados. El coeficiente de correlación entre triglicéridos y HOMA-IR refleja una correlación baja (coeficiente de correlación V de Cramer de 0,30).

## DISCUSIÓN

El SOP no es sólo una condición ginecológica que afecta a las mujeres en edad reproductiva, sino también un amplio síndrome con una variedad de desórdenes metabólicos asociados como la resistencia a la insulina y la dislipidemia<sup>14,15</sup>.

En este estudio se pudo demostrar que la mayor proporción de niveles alterados de CT, TG y cHDL se encontró en pacientes en rango de sobrepeso y obesidad. Resultado similar al obtenido por el estudio de Roa Barrios y col<sup>16</sup>, quienes demostraron que los niveles de TG aumentaban y de cHDL disminuían en relación con el incremento de la masa corporal. De igual forma, Wild y col<sup>17</sup>, reportaron que en las mujeres con SOP, las concentraciones de cHDL eran 6 mg/dL (IC 95%: 17-35) menores en comparación con pacientes sanas, y dichos valores se hacían menores a medida que aumentaba el IMC.

Al analizar los parámetros del perfil lipídico en nuestras pacientes, se encontró que el 73,3% de

ellas presentaron niveles de TG por encima de 150 mg/dL. Estos resultados son similares a los de Wild y col<sup>17</sup>, quienes al realizar una revisión sistemática y metanálisis de los niveles de lípidos en diferentes estudios transversales de pacientes con SOP, demostraron que los niveles de TG fueron 26 mg/dL (IC 95%: 17-35) más altos en las pacientes con SOP. A diferencia de los resultados presentados por Berneis y col<sup>18</sup>, quienes observaron que la mayoría de pacientes tuvieron niveles de TG normales, y sólo 2 de las 30 pacientes estudiadas tuvieron niveles de triglicéridos por encima de 150 mg/dL.

En nuestro estudio se encontró que 28 pacientes (93,33%) presentaron alteraciones en al menos uno de los factores del perfil lipídico, y sólo dos pacientes (6,67%) tuvieron un perfil lipídico sin alteraciones. Resultados similares fueron los obtenidos por García y col<sup>19</sup>, quienes reportaron alteraciones lipídicas en el 95,7%, siendo la disminución del cHDL la alteración lipídica más frecuente (91,3%). En este mismo orden de ideas, Rocha y col<sup>20</sup>, encontraron anormalidad en el perfil lipídico en el 76,1% de los casos. Las anomalías más frecuentes encontradas en nuestro estudio, por orden de frecuencia, fueron: niveles de cHDL bajos (86,67%), TG elevados (73,33%) y CT elevado (36,67%). Estas alteraciones fueron observadas por Rocha y col<sup>20</sup> con el mismo orden de frecuencia: cHDL bajos (57,6%), TG elevados (28,3%) y CT elevado (23%).

Al correlacionar los niveles de colesterol total, cHDL y TG con el IMC, pudo demostrarse sólo



entre los niveles de cHDL e IMC una relación moderada (coeficiente V de Cramer de 0,48). Según los resultados de Rocha y col<sup>20</sup>, los niveles de cHDL disminuyeron significativamente para cada nivel de IMC, siendo más bajos en la categoría de sobrepeso que en pacientes normopeso ( $p=0,571$ ), en obesas más que en pacientes con sobrepeso ( $p=0,021$ ) y en obesas más que en pacientes normopeso ( $p\leq 0,001$ ).

El papel de la obesidad en el perfil de lípidos en pacientes con SOP es controversial. Algunos investigadores no lograron encontrar diferencias en el perfil lipídico en pacientes con SOP en comparación con grupos controles, mientras que otros encontraron que las mujeres obesas con SOP tienen niveles más elevados de TG y niveles más bajos de cHDL que las mujeres delgadas<sup>17</sup>. En nuestro estudio, el IMC tuvo un mayor impacto sobre el cHDL en comparación con los otros parámetros del perfil lipídico.

En relación con SOP y riesgo cardiovascular, se ha dado especial importancia a la obesidad central<sup>21-23</sup>. De esta forma, la utilización de medidas antropométricas para diagnóstico de obesidad central asume importancia en el enfoque clínico de individuos expuestos a mayor riesgo cardiovascular, como es el caso de mujeres con SOP<sup>24,25</sup>. Dentro de las variables antropométricas para la evaluación de la obesidad central se encuentra la medida de la CA<sup>26</sup>, variable evaluada en este trabajo. Al correlacionarla con los parámetros del perfil lipídico, pudo observarse correlación baja con CT (coeficiente V de Cramer: 0,25) y con TG (coeficiente V de Cramer: 0,23), y sólo con cHDL pudo observarse una correlación moderada (coeficiente V de Cramer: 0,45); a diferencia de los resultados obtenidos por Caldas y col<sup>26</sup>, quienes observaron que al correlacionar CA con perfil lipídico, se obtuvieron correlaciones positivas sólo con los niveles de TG.

García y col<sup>19</sup> reportaron que las pacientes con resistencia insulínica tuvieron un patrón lipídico más desfavorable a expensas del aumento del cLDL, de las Apo B y disminución de las Apo A-I, en comparación con las pacientes sin resis-

tencia insulínica. En nuestro estudio, se observó que la mayor proporción de pacientes con alteraciones del perfil lipídico, tenían además valores de HOMA-IR por encima de 2,5. De hecho, el 95,83% de las pacientes con insulino resistencia (24 pacientes), tenían además, alteraciones en al menos uno de los parámetros del perfil lipídico evaluados en este estudio. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Hong y col<sup>27</sup>, quienes encontraron que la prevalencia de dislipidemia fue significativamente más alta en el grupo de SOP con resistencia insulínica que en el grupo de SOP sin resistencia insulínica (39,9 vs 15,5%,  $p<0,05$ ). Además, encontraron correlación positiva del HOMA-IR con TG, CT y cLDL, y una correlación negativa con cHDL. En nuestro estudio, el parámetro del perfil lipídico que obtuvo una correlación moderada con HOMA-IR fue el CT (coeficiente V de Cramer: 0,52), mientras que TG y cHDL arrojaron correlaciones bajas (coeficiente V de Cramer de 0,30 y -0,34 respectivamente).

En este mismo orden de ideas, Anuradha y col<sup>28</sup> en su estudio demostraron que las pacientes con SOP y resistencia insulínica tenían niveles más elevados de CT, TG, así como cHDL más bajos que el grupo de pacientes con SOP sin resistencia insulínica, siendo estadísticamente significativas estas diferencias entre los dos grupos para el CT ( $p=0,002$ ), TG ( $p=<0,001$ ) y cHDL ( $p=<0,001$ ).

Las limitaciones de este estudio incluyen el tamaño de la muestra y que no se pudieron realizar otros parámetros para la evaluación del metabolismo lipídico (apolipoproteínas) en estas pacientes.

Se concluye que la dislipidemia es frecuente en pacientes con SOP; en nuestra investigación se demostraron niveles elevados de CT y TG, así como bajos niveles de cHDL en la mayor proporción de las pacientes estudiadas; esta mayor proporción de alteraciones del perfil lipídico se encontró en pacientes con sobrepeso y obesidad comparados con las mujeres no obesas con el síndrome. Se ha sugerido que la obesidad está generalmente asociada con perfiles lipídicos más aterogénicos en mujeres con SOP<sup>29-32</sup>. Además, los hallazgos de alteraciones del perfil lipídico

se correlacionan con indicadores de resistencia a la insulina, fortaleciendo el concepto de que la obesidad y la resistencia a la insulina son contribuyentes importantes en el desarrollo de las alteraciones metabólicas y lipídicas en el SOP<sup>7</sup>.

Las alteraciones lipídicas, unidas a otros factores de riesgo que con frecuencia coexisten con el SOP, aumentan el riesgo cardiovascular de estas mujeres; sin embargo, no está bien definida la evolución de estos trastornos a mediano y largo plazo, ni la mortalidad por enfermedad cardiovascular<sup>33-35</sup>. No obstante, se considera que la intervención temprana de estas pacientes tendría un impacto positivo en la disminución del riesgo cardiovascular al cual están sometidas, justificando así la evaluación metabólica en mujeres con SOP para indicar las medidas terapéuticas no sólo desde el punto de vista hormonal y de fertilidad, sino también desde el aspecto metabólico<sup>36</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK, Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4565-4592.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
- Dunaif A, Segal K, Futterweit Q, Dobransky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1174.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome: A changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989;31:87-120.
- Cho LW, Randeve HS, Atkin SL. Cardiometabolic aspects of polycystic ovarian syndrome. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:55-63.
- Ibáñez L, Potau N. Hiperandrogenismo ovárico funcional y síndrome del ovario poliquístico en la adolescencia. *Endocrinol Nutr* 2006;53:34-40.
- Cheang K, Nestler J, Futterweit W. Risk of cardiovascular events in mothers of women with polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 2008;14:1084-1094.
- Pardo R. Síndrome de ovarios poliquísticos: una disfunción metabólica de alto riesgo cardiovascular. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999;59:117-136.
- Quintero-Castillo D, Luz-Araujo H, Guerra-Velázquez M, Reyna-Villasmil E, Santos Bolívar J, Torres-Cepeda D, et al. Perfil lipídico en mujeres obesas y no obesas con síndrome de ovarios poliquísticos tratadas con metformina. *Endocrinol Nutr* 2010;57:262-267.
- Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Lobo R, Norman RJ, Talbott E, Dumesic DA. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2038-2049.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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;106:3143-3421
- WHO Obesity: prevention and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:1-253.
- Morales, P. Estadística aplicada a las Ciencias Sociales. Universidad Pontificia Comillas; 2008:1-364.
- Dejager S, Pichard C, Giral P, Bruckert E, Federspiel MC, Beucler I, Turpin G. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:455-462.
- Wu X, Zhou S, Liu J, Pöllänen P, Sallinen K, Mäkinen M, Erkkola R. Selective ovary resistance to insulin signaling in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:954-965
- Roa M, Arata G, Valeri L, Velázquez E. Relación entre el cociente triglicéridos/cHDL, índices de resistencia a la insulina y factores de riesgo cardiometabólico en mujeres con síndrome del ovario poliquístico. *Endocrinol Nutr* 2009; 56:59-65.
- Wild R, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2011;95:1073-1079.
- Berneis K, Rizzo M, Lazzaroni V, Fruzzetti F, Carmina E. Atherogenic Lipoprotein Phenotype and Low-Density Lipoproteins Size and Subclasses in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:186-189.

19. García Y, Monteagudo G, Padrón R, González R. Evaluación de las alteraciones lipídicas en el síndrome de ovarios poliquísticos y su relación con la resistencia a la insulina. *Rev Cubana Endocrinol* 2010;21:145-153.
20. Rocha MP, Marcondes JA, Barcellos CR, Hayashida SA, Curi DD, da Fonseca ÂM, Bagnoli VR, Baracat EC. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: incidence, pattern and predictors. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:814-819.
21. Diamanti-Kandarakis E. Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:S8-S13.
22. Hoeger KM. Obesity and lifestyle management in polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:277-294.
23. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal obesity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:266-272.
24. Pitanga F, Lessa I. Anthropometric indexes of obesity as an instrument of screening for high coronary risk in adults in the city of Salvador-Bahia. *Arq Bras Cardiol* 2005;8:26-31.
25. Azevedo G, Duarte J, Souza M, Costa-E-Silva T, Soares E, Maranhão T. Menstrual cycle irregularity as a marker of cardiovascular risk factors at postmenopausal years. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:876-883.
26. Caldas E, Mafaldo E, Araujo T, De Oliveira T, Dantas G. Índices de Obesidad Central y factores de riesgo cardiovascular en el Síndrome de ovario poliquístico. *Arq Bras Cardiol* 2010;94:615-620.
27. Hong Y, Yang D, Liu W, Zhao X, Chen X, Li L. Dyslipidemia in relation to body mass index and insulin resistance in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011;25:365-374.
28. Karla A, Nair S, Rai L. Association of obesity and insulin resistance with dyslipidemia in Indian women with polycystic ovarian syndrome. *Indian J Med Sci* 2006;60:447-453.
29. Birdsall M, Farquhar C, White H. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997;126:32-35.
30. Sánchez L, Azziz R. Síndrome de ovario poliquístico, evaluación, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2000;60:47-57.
31. Tang T, Glanville J, Hayden C, White D, Barth J, Balen A. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 2006;21:80-89.
32. Pardo R. Síndrome de ovario poliquístico: una disfunción metabólica de alto riesgo cardiovascular. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999;59:117-136.
33. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman A, Selby J, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosis polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1357-1363.
34. Azziz R. How prevalent is metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Endocrinol Metab* 2006;2:132-133.
35. Talbott EO, Zborowskii JV, Boudraux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol* 2004;56:27-39.
36. Villaseca P, Hormaza P, Cárdenas I, Oestereicher E, Manzur A, Arteaga E. Frecuencia de insulín-resistencia y dislipidemia en mujeres jóvenes con síndrome de ovario poliquístico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1999;64:431-437.

# FACTORES ASOCIADOS A PUBERTAD PRECOZ CENTRAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL.

*Natali González<sup>1</sup>, María Angelina Lacruz-Rengel<sup>2</sup>, Yajaira Briceño<sup>3</sup>, Mariela Paoli<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Postgrado de Puericultura y Pediatría, Departamento de Puericultura y Pediatría, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. <sup>2</sup>Servicio de Neurología Infantil, Departamento de Puericultura y Pediatría, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(3): 196-204

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los factores asociados a la aparición de pubertad precoz central (PPC) en niños con parálisis cerebral infantil (PCI).

**Métodos:** Estudio observacional analítico, tipo caso-control, incluyó 45 niños de ambos géneros con PCI, 20 casos con PPC y 25 controles sin PPC que asistieron a las consultas externas de Neuropediatría y Endocrinología Pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), entre Junio 2014 y Mayo 2015. Se determinaron variables clínicas y paraclínicas para diagnóstico de PPC, así como variables demográficas, antropométricas, nutricionales, características clínicas de la PCI, patología endocrinológica asociada, y uso prolongado de medicamentos.

**Resultados:** La PPC fue más frecuente en el género femenino (15 de 20 casos;  $p=0,009$ ), con un riesgo (odds ratio) de 5,33 (IC95%: 1,45-19,57). No se comprobó asociación entre edad, estrato socio-económico, antropometría, etiología o características clínicas de la PCI y la aparición de PPC. La enfermedad endocrinológica concomitante más frecuente fue el hipotiroidismo y no endocrinológica, la epilepsia y los trastornos gastrointestinales. Hubo una asociación significativa entre el uso de medicamentos anticonvulsivantes y la presencia de PPC (85% frente a 48% en aquellos sin PPC;  $p=0,01$ ), con un odds ratio de 6,14 (IC95%: 1,43-26,34).

**Conclusión:** En este grupo de pacientes con PCI, el género femenino y el uso de medicamentos anticonvulsivantes, fueron los factores que se encontraron asociados a la presencia de PPC.

**Palabras clave:** Pubertad precoz central, parálisis cerebral infantil.

## ASSOCIATED FACTORS WITH CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY

### ABSTRACT

**Objective:** To determine the factors associated with the development of Central Precocious Puberty (CPP) in children with Cerebral Palsy (CP).

---

Artículo recibido en: Mayo 2016. Aceptado para publicación en: Agosto 2016.

Dirigir correspondencia a: María Angelina Lacruz-Rengel. Email: lacruz\_rengel@hotmail.com

**Methods:** An analytical observational, case-control study was conducted, including 45 children with CP, 20 with CPP and 25 without it. All attended at pediatric neurology and pediatric endocrinology departments at the Autonomuos Institute University Hospital of Los Andes between June 2014 and May 2015. Clinical and laboratory variables for the diagnosis of CPP were determined, as well as demographic, anthropometric, nutritional variables, clinical characteristics of the CP, endocrine pathology associated, and prolonged use of drugs.

**Results:** The PPC was more frequent in females (15 of 20 cases;  $p = 0.009$ ) with a risk (odds ratio) of 5,33 (95CI%: 1,45-19,57). There was not association between demographic characteristics, age, socioeconomic status, anthropometry, etiology or clinical features of CP and the occurrence of CPP. The concomitant most common endocrine disorder was hypothyroidism, and non-endocrine disorder, epilepsy and gastrointestinal disorders. There was a significant association between the use of anticonvulsant drugs and the presence of PPC (85% versus 48% in those without PPC;  $p=0.01$ ), with a odds ratio of 6,14 (IC95%: 1,43-26,34).

**Conclusion:** In this group of patients with CP, female gender and use of anticonvulsant drugs were the factors that were associated with the presence of PPC.

**Keywords:** Central, precocious, puberty, cerebral, palsy.

## INTRODUCCIÓN

La parálisis cerebral Infantil (PCI) es la causa más frecuente de discapacidad en la población infantil. Este es un síndrome producido por lesión o daño del sistema nervioso central (SNC) durante la época prenatal o durante los primeros años de vida, con manifestaciones clínicas muy variables, pero que comparten en común el déficit motor<sup>1-3</sup>. Dentro de las distintas condiciones patológicas asociadas a la PCI, se tiene que un 48 a 52% de los casos presentan signos clínicos y hallazgos paraclínicos compatibles con pubertad precoz (PP), proponiendo que las lesiones neuronales y astro gliales presentes en estos pacientes podrían ser las causantes de la disregulación en los mecanismos neuroendocrinos de la pubertad<sup>4-7</sup>.

La pubertad precoz se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad temprana, no fisiológica, esto es, antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños; se acompaña de aceleración de la velocidad de crecimiento y adelanto de la edad ósea<sup>8</sup>. La edad de inicio puberal puede variar en distintas poblaciones de acuerdo con el estado nutricional, la etnia, condiciones climáticas, desarrollo socio-económico y la presencia de enfermedades crónicas, entre otros. Esta edad se ha ido adelantando de manera significativa en los últimos años, con una tendencia secular auto limitada<sup>4,9</sup>.

Los cambios físicos tempranos característicos del comienzo de la pubertad aparecen como resultado de la activación patológica del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, con un aumento en la secreción pulsátil de hormona luteinizante (LH); se expresa clínicamente como telarquía en las niñas y aumento del volumen testicular en los niños (Tanner estadio II) en sus etapas iniciales<sup>10-12</sup>.

La PPC se puede dar por diversas vías, por medio de cambios transinápticos, con incremento de estímulos excitatorios de las neuronas secretoras de GnRH (vía glutamato, kisspeptina, neurokinina); por disminución de los estímulos inhibitorios; por disminución del estímulo de neuronas gabaérgicas y de neuronas productoras de sustancias opioides; por cambios en células gliales, las cuales contribuyen a la secreción de GnRH (liberación de factores de crecimiento que actúan sobre receptores de las neuronas GnRH), entre otros. Cualquier anomalía en estos mecanismos puede condicionar alteraciones en el desarrollo puberal, ya sea por adelanto, o por excesivo retraso<sup>10-12</sup>.

Si bien en la práctica clínica se observa la asociación entre pubertad precoz y parálisis cerebral infantil, existe muy poca literatura al respecto, por lo cual se propone estudiar los factores que pudieran estar asociados a la aparición de pubertad precoz en niños con parálisis cerebral infantil (PCI), incluyendo variables demográficas

y nutricionales, tipo y grado de severidad de la PCI y uso crónico de medicamentos.

## METODOLOGÍA

**Sujetos:** Se realizó un estudio observacional, analítico, de tipo caso-control, en pacientes pediátricos entre 5 y 14 años con PCI que asistieron a las consultas externas de Neuropediatría y Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), en el período comprendido entre Junio 2014 y Mayo 2015. Se excluyeron aquellos pacientes que cursaran con enfermedades degenerativas del SNC y aquellos con PP de origen periférico. Fueron evaluados en 4 apartados: 1. Evaluación demográfica y socio-económica, 2. Evaluación antropométrica y nutricional, 3. Evaluación neurológica y 4. Evaluación endocrinológica.

**Procedimiento:** La evaluación demográfica y socio-económica se realizó a través del interrogatorio de los representantes. Para la estratificación socio-económica se utilizó el método de Graffar-Méndez Castellanos<sup>13</sup>. La evaluación antropométrica fue realizada por pediatra a través de la obtención de medidas del paciente: peso en kg, talla en cm e índice de masa corporal (IMC: Kg/m<sup>2</sup>) bajo las recomendaciones del Programa Biológico Internacional de las Naciones Unidas<sup>14</sup>. Los patrones de referencia fueron los sugeridos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) National Center for Health Statistics Growth Reference, EE.UU (NCHS)<sup>15</sup> adoptado por el Taller de Evaluación Antropométrica del Estado Nutricional<sup>16</sup>, y utilizado por el Sistema Nacional de Vigilancia Nutricional (SISVAN) del Instituto Nacional de Nutrición (INN) de Venezuela.

La evaluación neurológica fue realizada por pediatra neurólogo, quien clasificó la PCI según etiología (Hipóxico-isquémica, malformativa, post-infecciosa o postraumática), según área afectada (mono, hemi, para o cuadriplejía) y grado de severidad (leve, moderada o severa) según el sistema de clasificación de la función motora Escala GMFCS (System to classify gross motor function)<sup>17</sup>.

La evaluación endocrinológica fue realizada por el pediatra endocrinólogo, quien interrogó y examinó aparición de signos puberales, edad de inicio, (telarquia, pubarquia, bromhidrosis, y otros sugestivos de alteración endocrina), clasificando según escala de maduración sexual de Tanner a la población estudiada<sup>8</sup>. En aquellos pacientes con sospecha clínica de PPC, se solicitó: 1. Titulación de LH, considerándose como punto de corte sugestivo de inicio puberal un valor basal de LH mayor a 0,6 mUI/ml realizado por método de quimioluminiscencia. No se realizó Prueba de estímulo con GnRH por falta de disponibilidad del medicamento. 2. En las niñas se realizó ecografía pélvica, por médicos radiólogos, tomando medidas referenciales del diámetro longitudinal del útero mayor de 3,5 cm y volúmenes ováricos mayores de 1,5 cm<sup>3</sup> como sugerentes de inicio puberal. 3. Edad ósea realizada a través de una radiografía de mano y muñeca izquierda reportada por método de comparación con los Atlas de Maduración ósea del Venezolano de Fundacredesa<sup>18</sup> y/o por el Atlas de Greulich y Pyle<sup>19</sup>, determinándose avanzada y sugerente de inicio de la pubertad cuando excedía en más de 2 años a la edad cronológica. En las niñas se consideró Pubertad Precoz Central cuando presentó caracteres sexuales secundarios (Tanner II o mayor) antes de los 8 años de edad acompañado de edad ósea adelantada, un ultrasonido con hallazgos sugestivos de pubertad y una LH mayor de 0,6 mU/mL. En los niños, cuando presentó caracteres sexuales secundarios (Tanner II o mayor) antes de los 9 años de edad acompañado de edad ósea adelantada y una LH mayor de 0,6 mUI/mL<sup>20</sup>.

**Análisis Estadístico:** Las variables cuantitativas se presentan en media y desviación estándar y las cualitativas en número absoluto y porcentaje. Para determinar la diferencia estadística entre las medias de las variables cuantitativas se aplicó la prueba T de student, ya que éstas mostraron una distribución normal. La asociación entre variables categóricas se estableció mediante la prueba del chi cuadrado, y cuando fue pertinente se calculó el odds ratio. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ . Se utilizó el programa SPSS (Statistical

Packageforthe Social Sciences) versión 21, para Windows.

## RESULTADOS

La población estuvo conformada por 45 niños con PCI, con edades comprendidas entre 5 y 14 años, con una media de  $9,07 \pm 2,38$  años; el 53,3% eran de sexo femenino (24 pacientes) y el 46,7% masculino (21 pacientes). El 44,4% era procedente del Distrito Sanitario Mérida, el 13,3% de la zona de El Vigía y el resto de diferentes partes del Estado y de otros Estados. Se observó que 20 pacientes presentaron asociada una PPC, esto es el 44,4% de los pacientes con PCI estudiados; de ellos, el 75% (15 pacientes) eran de sexo femenino y el 25% (5 pacientes) masculino, mientras que en el grupo sin PPC ( $n=25$ ; 55,6%), la mayoría, el 64% (16 pacientes) eran de sexo masculino y 36% (9 pacientes) femenino; esta asociación de pacientes con PPC y sexo femenino fue estadísticamente significativa ( $p=0,009$ ), y determinó

un riesgo (odds ratio) 5,33 veces mayor de presentar PPC si el paciente era de sexo femenino (IC95%: 1,45-19,57) (Tabla I). El promedio y desviación estándar de la edad no fue diferente entre los grupos con y sin PPC.

En relación a las características antropométricas de la muestra, el peso registrado fue de  $27,01 \pm 9,70$  Kg y el IMC de  $15,9 \pm 4,28$  kg/m<sup>2</sup>, sin diferencias entre ambos grupos; en el grupo con PPC hubo 50% de IMC bajo, seguido de un 40% normal, mientras que en el grupo sin PPC hubo 52% normal y 28% bajo. El promedio de talla fue de  $129,47 \pm 11,90$  y se distribuyó en talla normal 62,2% y talla baja 35,6% de los pacientes, sin diferencia entre los grupos. No se encontró asociación entre las variables antropométricas de peso, talla e IMC y aparición de PPC en pacientes estudiados con PCI (Tabla I). La mayoría de los pacientes, el 60%, pertenecían al estrato socioeconómico medio-bajo, sin diferencias entre los grupos.

**Tabla I.** Características demográficas y antropométricas de los pacientes con parálisis cerebral infantil (PCI) según presencia o no de pubertad precoz central (PPC).

VARIABLES	Si PPC n=20	No PPC n=25	Total n=45
<b>Sexo</b>			
Femenino	15 (75,0)	9 (36,0)*	24 (53,3)
Masculino	5 (25,0)	16 (64,0)	21 (46,7)
<b>Edad (años)</b>	$8,90 \pm 2,10$	$9,20 \pm 2,61$	$9,07 \pm 2,38$
5-9 años	14 (70,0)	13 (52,0)	27 (60,0)
10-14 años	6 (30,0)	12 (48,0)	18 (40,0)
<b>Peso (Kg)</b>	$27,14 \pm 8,32$	$26,91 \pm 10,84$	$27,01 \pm 9,70$
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$16,13 \pm 4,48$	$15,72 \pm 4,19$	$15,9 \pm 4,28$
Bajo	10 (50,0)	7 (28,0)	17 (37,8)
Normal	8 (40,0)	13 (52,0)	21 (46,7)
Alto	2 (10,0)	5 (20,0)	7 (15,6)
<b>Talla (cm)</b>	$129,08 \pm 12,02$	$129,78 \pm 12,05$	$129,47 \pm 11,90$
Talla Baja	6 (30,0)	10 (40,0)	16 (35,6)
Talla Normal	14 (70,0)	14 (56,0)	28 (62,2)
Talla Alta	0 (0)	1 (4,0)	1 (2,2)

Datos categóricos en N (%) y cuantitativos en  $X \pm DE$ .

\*  $p=0,009$ ; Odds ratio: 5,33; IC95%: 1,45-19,57.

En aquellos pacientes con PPC (n=20), la edad al momento del diagnóstico fue para las niñas de  $6,87 \pm 0,74$  años y para los varones de  $7,80 \pm 1,09$  años de edad, significativamente más tardía en éstos últimos ( $p=0,04$ ). Los datos clínicos de PPC en las niñas fueron telarquía y pubarquía en el 100% de los casos, seguidos de olor apocrino 86,7% y menarquía en el 66,7% de los casos. Para los casos masculinos, la pubarquía y el olor apocrino estuvieron presentes en el 100% de los casos. Desde el punto de vista paraclínico, en ambos géneros se observó una edad ósea significativamente mayor a la edad cronológica ( $p=0,0001$ ); la ecografía pélvica describió valores de inicio puberal (Tabla II).

**Tabla II.** Edad, caracteres sexuales secundarios y paraclínica de los pacientes con parálisis cerebral infantil (PCI) al momento del diagnóstico de la pubertad precoz central (PPC), según sexo.

Variables	Femenino (n=15)	Masculino (n=5)
<b>Edad Cronológica (años)</b>		
Telarquia	15 (100,0)	--
Pubarquía	15 (100,0)	5 (100,0)
Olor Apocrino	13 (86,7)	5 (100,0)
Menarquía	10 (66,7)	--
<b>Edad Ósea (años)</b>	$10,67 \pm 1,45^{**}$	$11,80 \pm 2,38^{**}$
<b>Ultrasonido Ginecológico</b>		
Long. Útero	$4,26 \pm 1,09$	--
Vol. Ovario Derecho	$2,52 \pm 1,10$	--
Vol. Ovario Izquierdo	$2,45 \pm 0,87$	--

Datos categóricos en N (%) y cuantitativos en  $X \pm DE$ .

\*  $p=0,04$  vs Femenino; †  $p=0,0001$  vs Edad Cronológica

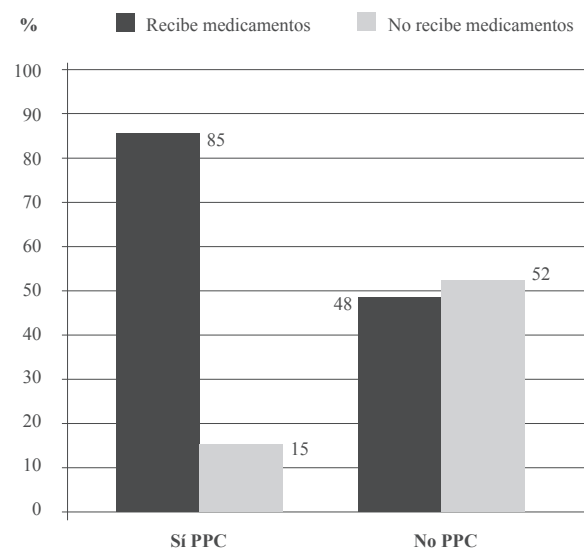
Desde el punto de vista neurológico predominó la etiología hipóxica-isquémica (66,6%), seguida de la postinfecciosa (11,1%), con lesión cuadripléjica espástica en el 42,2% de los casos y afectación motora severa en el 68% de los pacientes. No hubo diferencias al respecto entre los grupos con y sin PPC.

Se reportó comorbilidad en el 88% de la población estudiada; el hipotiroidismo fue la enferme-

dad endocrina más frecuente (24,4%), y entre las patologías no endocrinológicas, la epilepsia en un 57,8% y las alteraciones gastrointestinales seguida de patologías no endocrinológicas como epilepsia en un 57,8% y gastrointestinales en el 15,6% de los pacientes. No se observaron diferencias entre los grupos con y sin PPC al respecto.

En la figura 1 se presenta la distribución de los pacientes de acuerdo al uso o no de medicamentos anticonvulsivantes y la presencia o no de PPC; del total de los pacientes, 29, el 64,4% usaban esta medicación. Se aprecia que el 85% (17 de 20) del grupo con PPC recibían medicación, mientras que en el grupo sin PPC predomina lo contrario, ausencia de medicación en el 52% (13 de 25) de los pacientes, por lo que se establece una asociación estadísticamente significativa entre el uso de medicamentos anticonvulsivantes y la presencia de PPC ( $p=0,01$ ); se observó un riesgo (odds ratio) 6,14 veces mayor de presentar PPC si el paciente usaba medicamentos anticonvulsivantes (IC95%: 1,43-26,34). El ácido valproico es el más frecuentemente utilizado en ambos grupos fue el ácido valproico en un 50% y 32% respectivamente, seguidos de oxcarbazepina, lamotrigina y fenobarbital en menores proporciones.

**Fig 1.** Distribución de los pacientes con parálisis cerebral infantil (PCI) de acuerdo al uso o no de medicamentos anticonvulsivantes y la presencia o no de pubertad precoz central (PPC).



\* $p=0,01$ ; Odds ratio: 6,14; IC95%: 1,43-26,34.



## DISCUSIÓN

La pubertad precoz es una de las patologías puberales más frecuentes en el género femenino, indistintamente de que la misma sea de origen central o periférico. Ese comportamiento se repite en esta serie con pacientes portadores de PCI, en donde las tres cuartas partes (75%) pertenecían al género femenino, y donde se determinó un riesgo 5,33 veces mayor de presentar PPC si el paciente era de sexo femenino, a pesar de existir una causa orgánica de PPC, la cual es más frecuente encontrarla en el sexo masculino<sup>6</sup>. Esta predominancia de género de PPC coincide con la descrita por varios autores en población general, así Moreno y cols.<sup>20</sup> reportan una frecuencia 10 veces mayor en niñas que en niños, Bridge y cols.<sup>21</sup> en una serie de 213 casos registran 197 niñas y 16 niños afectados. Se describe una alta prevalencia de patología orgánica endocraneal en pacientes del género masculino portadores de PPC, entre un 33% y 90%, mientras que en el género femenino la frecuencia varía entre un 8 a un 30%, dependiendo de las series. No obstante, es evidente la elevada prevalencia de patología orgánica entre los varones afectados de PPC<sup>6,21,22</sup>. No se encontraron en la literatura referencias que describan la predominancia de género en la asociación de PCI y PPC.

La edad de aparición de la PPC en nuestros pacientes de ambos géneros estuvo entre los 6 y 7 años, edades coincidentes con estudios realizados en población sin PCI, como el de Cisternino y cols.<sup>22</sup> en Italia, quienes refieren que el 60% de 438 niñas presentaron PPC entre los 7-7,9 años, seguidos de un 40% en niñas iguales o menores a 6 años. Siddigi y cols.<sup>23</sup> identificaron 32 pacientes con edad media de inicio de PPC de 7 años y 2 meses en niños y 5 años y 11 meses en las niñas, edad de inicio más temprano en las niñas que en los niños, similar a nuestros resultados.

En relación con el estado nutricional, la población propósito se encontraba dentro de la norma en más de la mitad de la muestra, estos casos son manejados en forma multidisciplinaria y reciben soporte por el servicio de nutrición. Una

sexta parte de la muestra cursaba con obesidad, situación infrecuente si lo observamos desde la visual de la PCI; a pesar de que en nuestro estudio no se observó asociación entre adiposidad y PPC, se describe que el exceso de adiposidad durante la infancia influye en el desarrollo puberal y puede generar una pubertad adelantada posiblemente debido a la temprana estrogenización y la acción de la insulina sobre el receptor de IGF-1, entre otros posibles mecanismos. La obesidad moderada (hasta un 30% por encima de peso normal para la edad) se correlaciona con una menarquia precoz<sup>24</sup>.

La literatura describe que los patrones de crecimiento para los pacientes portadores de PCI son diferentes a la población general, presentan diferencias en peso, crecimiento lineal, masa muscular y reserva grasa; las dificultades en la alimentación y los consiguientes problemas nutricionales son responsables de estos déficits<sup>25-29</sup>. En un estudio multicéntrico en California U.S.A entre el año 1987 y 2002 se evaluaron anualmente peso y talla en 24.920 pacientes con PCI con el mayor grado de severidad según clasificación motora gruesa, observándose que tienden a pesar menos y ser de menor estatura en general que los que tienen discapacidades leves con predominio en la población masculina 59% vs 51% en femenina<sup>27,29</sup>.

Con respecto al crecimiento lineal, más de la mitad de la población estudiada se encontró con talla normal, contrario a lo que se describe en la literatura, con predominio de talla baja<sup>30-32</sup>. Samson-Fang y Stevenson<sup>33</sup> refieren que niños púberes con PCI crecen más lentamente de lo esperado, y el género, edad, retraso cognitivo, limitación física y el estado nutricional, son factores que contribuyen a frenar el crecimiento.

Al considerar los parámetros diagnósticos clínicos para pubertad precoz, se aprecia que la condición de discapacidad motora tiene un comportamiento semejante al de la población general en lo relativo a la presencia de signos de pubarquia, telarquia y olor apocrino<sup>31</sup>. Así mismo, parámetros paraclínicos como la ecografía pélvica con valores de longitud uterina y volumen ovárico incrementados guardan

un comportamiento similar al de la población general<sup>34,35</sup>.

Con respecto a la edad ósea (EO), herramienta usada en el diagnóstico de PPC, en la serie presentada se reportó una EO avanzada en dos o más años con respecto a la cronológica, similar a lo establecido previamente por otros autores en estos casos, como Moreno y cols.<sup>20</sup>, Sócrates y cols.<sup>36</sup> y Mul y cols.<sup>37</sup>, con efectos deletéreos en la talla adulta definitiva.

Las características propias de la PCI estudiadas en la población propósito, (etiología, topografía, severidad de compromiso motor o alteración del tono predominante) no reportaron relación con la presencia de PPC. Sería necesario ampliar el tamaño muestral en busca de fundamentar estas posibles asociaciones.

En la población propósito se observó una fuerte asociación entre exposición a medicamentos anticonvulsivantes y presencia de PPC, confirmando un riesgo 6,14 veces mayor de presentar PPC si el paciente los usaba. Dicha indicación está justificada en el control de epilepsia, la cual ha sido relacionada con disfunción endocrina y alteraciones en la fertilidad en mujeres y con crecimiento y desarrollo anormal en niños<sup>38-40</sup>. No está claro si la disfunción hormonal en pacientes con epilepsia es atribuible a la epilepsia por sí misma, o al tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) en monoterapia o combinada<sup>40-43</sup>. Se ha especulado que la actividad de descarga epileptiforme en mujeres pudiera alterar la actividad pulsátil de las hormonas gonadotróficas hipotalámicas, y ser ésta la base de la disfunción, o bien, una modulación inducida por FAE de tipo pro-inhibición (gabaérgicas), como benzodiacepinas y barbitúricos, o controladores de la excitabilidad (glutaminérgicos) como el Ácido Valpróico, Lamotrigina y Carbamazepina.

Dos son los sistemas neuronales, gabaérgico y glutaminérgico, que parecen desempeñar el papel más importante en la activación puberal de la secreción de GnRH. El inicio de la pubertad parece depender de un aumento de las influencias

neuronales excitatorias o una disminución de las influencias neuronales inhibitorias que controlan la secreción de GnRH. Es muy posible que los dos sistemas funcionen en íntima conexión, de modo que, por ejemplo, un aumento de la neurotransmisión de aminoácidos excitatorios pueda aumentar la secreción de GnRH tanto directamente, por medio de una acción sobre las neuronas productoras de GnRH, como indirectamente, a través de alteraciones en el sistema neuronal gabaérgico, a su vez conectado a las neuronas productoras de GnRH y a otras neuronas que normalmente facilitan la secreción del neuropéptido<sup>25,44,45</sup>.

Como conclusión, en este grupo de pacientes con PCI, no se demostró asociación entre características demográficas como procedencia, edad, estrato socio-económico, parámetros nutricionales ni características de la PCI, con la aparición de PPC; el género femenino y el uso de medicamentos anticonvulsivantes fueron los factores que se encontraron asociados a la presencia de PPC, lo cual abre una brecha para la investigación e identificación de grupos de riesgo, a fin de ofertar la atención integral que merecen estos pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blanco M. Síndrome de parálisis cerebral. En: Enfermedades invalidantes de la infancia: un enfoque integral de rehabilitación. Santiago: Sociedad Pro Ayuda del Niño Lisiado; 1995.
2. Rosenbaum P. Cerebral palsy: what parents and doctors want to know. *BMJ* 2003;326:970-974.
3. Kruse M, Michelsen S, Flachs E, Brønnum H, Madsen M, Uldall P. Lifetime costs of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:622-628.
4. Vargas F, Fuentes M, Lorenzo L, Marco MV, Martínez-Aedo MJ, Ruiz R. Pubertad precoz. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011;1:193-204.
5. Kuperminc M. Puberty, statural growth, and growth hormone release in children with cerebral palsy. *J Pediatr Rehabil Med* 2009;2:131-141.
6. Díaz M, Soriano G, Muñoz C, Pozo J, Argente O. La pubertad precoz central en niños está asociada a una elevada prevalencia de patología orgánica. *An Pediatr (Barc)* 2006;65:434-438.

7. Garibaldi L, Aceto T, Weber C. The pattern of gonadotrophin and estradiol secretion in exaggerated thelarche. *Acta Endocrinol* 1993;128:345-350.
8. Carel J, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358:2366-2377.
9. Castro F, Rodríguez P, Conde B, Arias P, Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Pubertad precoz y talla final. *Avances en Endocrinología Pediátrica*, Ediciones Médicas; 2007.Pág:31-49.
10. Jung H, Neumaier E, Hauffa B, Partsch C, Dammann O. Association of morphological characteristics with precocious puberty and/or gelastic seizures in hypothalamic hamartoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4590-4595.
11. Sepúlveda C, Mericq V. Mecanismos reguladores de la pubertad normal y sus variaciones. *Rev Med Clin Condes* 2011;22:27-38.
12. Rivarola M, Belgorosky A, Mendilaharsu H, Vidal G. Precocious puberty in children with tumours of the suprasellar and pineal areas: organic central precocious puberty. *Acta Paediatr* 2001;90:751-756.
13. Méndez-Castellano HM, Méndez MC. Sociedad y Estratificación. Método Graffar-Méndez Castellano. FUNDACREDESA. Caracas 1994:7-35.
14. WHO. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, Weight-for-age, Weight-for-length, Weight-for-height and Body mass index-for-age: Methods and Development. Geneva: World Health Organization, 2006.
15. WHO, Working Group. Use and interpretation of anthropometrics indicators of nutritional status . WHO 1986;4:929-941
16. Méndez-Castellano y colaboradores. Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano de la República de Venezuela. FUNDACREDESA, Ministerio de la Secretaría de la Presidencia, Caracas, Venezuela, 1996.
17. Palisano R, Rosenbaum P. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-223.
18. Izaguirre-Espinoza I, Macias-Tomei C, Gómez-Castañeda M, Mendez-Castellano H. Atlas de maduración ósea del venezolano. *An Venez Nutr* 2003;16:1.
19. Greulich W, Pyle S. Radiographic Atlas of skeletal development the hand and wrist. 2nd Ed Stanford University Press, 1959.
20. Moreno O, Genoves C, Moreno C, Albiach M. Pubertad precoz completa isosexual; Hallazgo clínicos, de laboratorio y ecografía pélvica. *Ann Pediatr (Barc)* 2008;69:413-419.
21. Bridges A, Hindmarsh C. Sexual precocity: sex incidence and a etiology. *ADC* 1994;70:116-118.
22. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino A, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;1:695-701.
23. Siddiqi SU, Van Dyke DC, Donohoue P, McBrien DM. Premature sexual development in individuals with neurodevelopmental disabilities. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:392-395.
24. Christine M, Burt S, McCartney S. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction* 2010;3:399-410.
25. Soriano G, Corripio R, Labarta J, Cañete R, Castro F, Espino R, Argente J. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4305-4313.
26. Kuczmarski R, Ogden C, Grummer L, Flegal K, Guo S, Wei R, Mei Z, Curtin L, Roche A, Johnson. CDC growth charts: United States. *Adv Data* 314:1-27.
27. Fung E, Samson-Fang L, Stallings V, Conaway M, Liptak G, Henderson R, Worley G, O'Donnell M, Calvert R, Rosenbaum P. Feeding dysfunction is associated with poor growth and health status in children with cerebral palsy. *J Am Diet Assoc* 2001;102:361-373.
28. Krick J, Murphy P, Zeger S, Wright E. Pattern of growth in children with cerebral palsy. *J Am Diet Assoc* 1996;7:680-685.
29. Krick J, Van Duyn MA. The relationship between oral-motor involvement and growth: a pilot study in a pediatric population with cerebral palsy. *J Am Diet Assoc* 1984;84:555-559.
30. Stallings VA, Charney EB, Davies JC, Cronk CE. Nutritional status and growth of children with diplegic or hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:997-1006.
31. Worley G, Houlihan CM, Herman-Giddens ME, O'Donnell ME, Conaway M, Stallings VA, Chumlea WC, Henderson RC, Fung EB, Rosenbaum PL, Samson-Fang L, Liptak GS, Calvert RE, Stevenson RD. Secondary sexual characteristics in children with cerebral palsy and moderate to severe motor impairment: a cross-sectional survey *Pediatrics* 2002;110:897-902.
32. Araújo A, Silva L. Anthropometric assessment of patients with cerebral palsy: which curves are more appropriate. *J Pediatr* 2013;89:307-314.

33. Samson-Fang L, Stevenson R. Linear growth velocity in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1998;10:689-692.
34. Dieguez C, Iturriaga R, Gaztelu L. Actualizaciones Endocrinológicas. Pubertad Mc Graw-Hill, Madrid 2006. Pág:53-67.
35. De Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol* 2006;154:891-898.
36. Socrates D. Causas de pubertad precoz en niños. Manejo en el Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil "Manuel de Jesús Rivera". 2003.
37. Mul D, Hughes IA. The use of GnRH agonists in precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2008;159 Suppl 1:S3-S8.
38. Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1141-1147.
39. Bauer J, Isojärvi JI, Herzog AG, Reuber M, Polson D, Taubøll E, Genton P, van der Ven H, Roesing B, Luef GJ, Galimberti CA, van Parys J, Flügel D, Bergmann A, Elger CE. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:121-125.
40. El-Khayat HA1, Abd El-Basset FZ, Tomoum HY, Tohamy SM, Zaky AA, Mohamed MS, Hakky SM, El Barbary NS, Nassef NM. Physical growth and endocrinal disorders during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:1106-1115.
41. Sanfilippo JS. Hirsutism and polycystic ovarian syndrome. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007. Pág: 2282-2284.
42. Bilo L, Meo R. Epilepsy and polycystic ovary syndrome: where is the link? *Neurol Sci* 2006;27:221-230.
43. Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: a prospective study. *Eur J Pediatr Neurol* 2014;18:759-765.
44. Partsch C, Sippell W. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous estrogens. *Hum Rep Update* 2001;7:292-302.
45. Parent A, Teilmann G, Juul A. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003;24:668-693.

## DISLIPIDEMIA MIXTA SEVERA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA: ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPEÚTICO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

*Miguel A. Aguirre<sup>1,2</sup>, Carem Prieto<sup>2</sup>, Seilee Hung Huang<sup>1</sup>, Yajaira Briceño<sup>1</sup>, Mariela Paoli<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida, Venezuela. <sup>2</sup>Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr. Félix Gómez”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(3): 205-216

### RESUMEN

**Objetivo:** Dar a conocer una presentación atípica de dislipidemia mixta severa en población pediátrica y su abordaje diagnóstico y terapéutico.

**Caso Clínico:** Escolar femenina de 7 años de edad, quien es referida por presentar suero lactescente, evidenciado al realizarle pruebas de laboratorio. Examen físico: talla, peso e índice de masa corporal en percentil 50, hepatomegalia palpable no dolorosa. Paraclínicos de ingreso: glucemia 114 mg/dl, colesterol: 166 mg/dl y triglicéridos: 1200 mg/dl. Electroforesis: se evidencia VLDL y quilomicrones. Se hace diagnóstico de hiperlipoproteinemia tipo V, se inicia tratamiento con modificación de estilo de vida y ácidos omega 3, 1500 mg/día. Persisten niveles elevados de triglicéridos y aumenta el colesterol, por lo que se omite el omega 3 y se indica tratamiento con ezetimiba 10 mg y ciprofibrato 50 mg diarios. El estudio genético evidenció una variante intrónica G/C en el intrón 7 para el gen de PPAR $\alpha$ , correlacionándose con un riesgo elevado de hipertrigliceridemia y mutación del exón 4 del gen del receptor de LDL, por lo que se modifica el diagnóstico a dislipidemia mixta con elevación de VLDL, quilomicrones y LDL. La evolución actual ha sido satisfactoria.

**Conclusión:** Las hiperlipidemias primarias son un grupo de patologías con frecuencia variables de acuerdo a los diferentes fenotipos presentes. El diagnóstico diferencial es importante para descartar una causa secundaria. La electroforesis y el estudio genético orientan al diagnóstico, y el tratamiento debe ser individualizado dependiendo de la clínica del paciente, los niveles de lípidos plasmáticos y los factores de riesgos asociados.

**Palabras clave:** Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia tipo v, dislipidemia hiperlipidemias primarias.

## SEVERE MIXED DYSLIPIDEMIA IN PEDIATRIC POPULATION. DIAGNOSIS AND TREATMENT. ABOUT A CASE.

### ABSTRACT

**Objective:** To present an atypical presentation of severe mixed dyslipidemia in the pediatric population and its diagnostic and therapeutic approach.

---

Artículo recibido en: Febrero 2016. Aceptado para publicación en: Junio 2016.  
Dirigir correspondencia a: Miguel A. Aguirre. Email: miguelaguir@gmail.com

**Case Report:** Female 7-year-old is referred because of presenting lactescent serum, evidenced by laboratory tests. Physical exam: height, weight and body mass index in the 50th percentile, painless palpable hepatomegaly. Initial paraclinical: glucose 114 mg/dl, cholesterol 166 mg/dl and triglycerides 1200 mg/dl. Electrophoresis: evidence of VLDL and chylomicrons. Hyperlipoproteinemia type V diagnosis is made; treatment is initiated with lifestyle modification and omega 3 fatty acids, 1500 mg/day. However, given the persistence of high levels of triglycerides and cholesterol, the omega 3 fatty acids is omitted and treatment with ezetimibe 10 mg and ciprofibrate 50 mg daily, is indicated. Genetic studies revealed an intronic variant G/C in intron 7 for gene PPAR $\alpha$ , correlated with a high risk of hypertriglyceridemia, and a mutation of exon 4 of gene LDL receptor; for this reason, the diagnosis is modified to mixed dyslipidemia, with elevated VLDL, LDL and chylomicron. The current evolution has been satisfactory.

**Conclusions:** Primary hyperlipidemia is a group of diseases with variable frequency according to the different phenotypes present. The differential diagnosis is important to exclude a secondary cause. Electrophoresis and genetic study guide the diagnosis. Treatment should be individualized depending on the clinical findings of the patient, plasma lipid levels, and associated risk factors.

**Key words:** hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia type V, primary hyperlipidemia dyslipidemia.

## INTRODUCCIÓN

Las dislipemias primarias o de origen genético son unas de las enfermedades de mayor relevancia socio-sanitaria dentro de los errores innatos del metabolismo, esto es debido a su elevada frecuencia, y además, supone un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular precoz. Existen diferentes entidades dentro de las llamadas dislipemias genéticas, las cuales se clasifican según el fenotipo descrito por Fredrickson, en seis grupos según los patrones de aumento de lípidos y de lipoproteínas: I, IIa, IIb, III, IV y V, cada uno con incidencias poblacionales variables, siendo unas más frecuentes que otras<sup>1</sup>. Sin embargo, esta clasificación es una mera orientación, y ante la presencia de una dislipidemia primaria es importante el diagnóstico genético y el tratamiento efectivo para evitar las complicaciones tanto agudas como crónicas asociadas a la misma.

## CASO CLÍNICO

Se trata de escolar femenina de 7 años de edad, quien es referida al Servicio de Endocrinología desde centro de atención primaria por presentar suero lactescente, evidenciado al realizarle pruebas de laboratorio a causa de episodio febril. Sin antecedentes perinatales de importancia. Diag-

nóstico de reflujo vesico-ureteral activo derecho grado IV + ureteroceles derecho, con múltiples episodios de infecciones urinarias, recibiendo nitrofurantoína 50 mg OD. Antecedentes familiares: Abuelos maternos sanos, paternos desconoce, madre presenta diagnóstico de Dermatomiositis, padre y 2 hermanos sanos. Buen desarrollo psicomotor. Examen físico actual: peso: 22 kg, (P50) talla: 119 cms. (P50). En buenas condiciones clínicas, afebril, cuello móvil, no bocio ni adenopatía, cardiopulmonar sin alteraciones, abdomen ligeramente distendido, hepatomegalia palpable no dolorosa. Resto sin alteraciones. Paraclínicos de ingreso: creatinina 0,4 mg/dl, glucemia 114 mg/dl, colesterol: 166 mg/dl, triglicéridos: 1200 mg/dl, TGO: 29 UI/L TGP: 30 UI/L, ácido úrico: 9,94 mg/dl. Electroforesis: se evidencia VLDL y quilomicrones (figura 1). Ecograma abdominal reporta esteatosis hepática. Por lo anterior se hace diagnóstico de Hiperlipoproteinemia tipo V de la clasificación de Fredrickson y se inicia tratamiento con ácidos omega 3, 1500 mg al día, hasta nuevos controles. Sin embargo, dado a la persistencia de niveles elevados de lípidos en los controles posteriores tanto de triglicéridos como de colesterol (ver Tabla I) se omiten los ácidos Omega 3 y se inicia tratamiento con ezetimiba 10 mg OD y ciprofibrato 50 mg OD, además del control nutricional.

Se realizó estudio de biología molecular donde se descartan mutaciones en los genes para LPL, Apo B100 y fenotipo Apo E de riesgo. El gen para PPAR- $\alpha$  presentó una variante intrónica G/C en el intrón 7, la cual se correlaciona con un riesgo elevado de hipertrigliceridemia; además presentó mutación del exón 4 (CYS143X) del gen del receptor de LDL. En consecuencia, se modifica el diagnóstico a dislipidemia mixta con elevación de VLDL, quilomicrones y LDL, presentando dos alteraciones moleculares pudiendo clasificarse según los fenotipos descritos por Fredrickson en dislipidemia tipo IIa y V de acuerdo a la alteración descrita. Hasta el momento actual, la evolución de la paciente ha sido satisfactoria, manteniendo tratamiento farmacológico a base de fibratos, ezetimiba, y con monitoreo frecuente de la función renal y hepática.

**Electroforesis de Lipoproteínas**

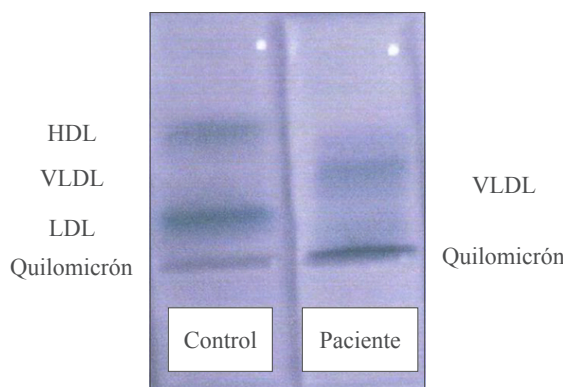


Fig. 1. Electroforesis de lipoproteínas de la paciente.

**Tabla I.** Controles de laboratorio de la paciente

Fecha	30/3/12	12/4/12	9/7/12	20/9/12	20/11/12	21/1/13	5/9/13	30/7/14	1/9/14	3/10/14	15/11/14	26/1/15
Hemoglobina (g/dl)			10,8									12,2
Hematocrito (%)			29,3									28
Plaquetas (mm3)			407						469			
Leucocitos (mm3)			8,800						6300			7450
Urea (mg/dl)							39					39,5
Creatinina (mg/dl)	0,4	0,4	0,3									0,4
Glucemia (mg/dl)	94	98	80				70				88	
Ácido Úrico (mg/dl)	9,94		32,14		14,12	6,21						
Colesterol (mg/dl)	166	250	384	204	175	143	310	414	360	269	330	266,5
cLDL		156			29,7	7,7		188,9				
cVLDL		378			143,8	129,4		210,8		238,6		
cHDL		13			1,5	5,9		14,3		8,5		
Triglicéridos (mg/dl)	1200	1892	2268	1642	719	647	3740	1054	1022	1193	2780	720,3
TGO (UI/L)	29				53	70	40				82	
TGP (UI/L)	30				55	27	30				19	
TSH (UI/L)											0,98	
T4L (ng/dl)											1,37	

**DISCUSIÓN**

Las dislipidemias primarias de origen genético son un grupo de trastornos que se caracterizan por una producción excesiva o aclaramiento disminuido de lipoproteínas séricas. Siempre se debe tener en cuenta el diagnóstico diferencial de una causa secundaria asociada a diferentes enfermedades. Las dislipidemias fueron clasificadas inicialmente

por Friedrickson en 1967 (clasificación fenotípica) en cinco tipos: tipo I o quilomicronemia familiar donde hay elevación de quilomicrones (QM) por defectos de la lipoproteinlipasa (LPL) y/o de la Apo C-II<sup>1,2</sup>. La tipo IIa o hipercolesterolemia familiar (HF) es la forma más frecuente y se caracteriza por elevación de la lipoproteína de baja densidad (LDL) debido a defectos del receptor de la LDL (LDLR) y/o de la ApoB-100<sup>3</sup>. La tipo IIb o

hiperlipidemia familiar combinada, donde existe elevación de la LDL y de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), esto se debe a un incremento de la producción de la VLDL a nivel hepático<sup>2,3</sup>. La tipo III o disbetalipoproteinemia, donde hay elevación de las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) debido a una alteración de las ApoE<sup>4</sup>. La tipo IV o hipertrigliceridemia familiar caracterizada por aumento de las VLDL, y se debe a alteración del gen de la ApoA-V, y la tipo V o hipertrigliceridemia endógena con elevación de las VLDL y quilomicrones y disminución de la acción de la LPL, debido a defectos del gen de la ApoA-V y de la Proteína I fijadora de lipoproteínas de alta densidad enlazada al glucosilfosfatidilinositol (GPIHBP1)<sup>5,6</sup>. Sin embargo esta clasificación en teoría es meramente orientativa, y los pacientes pueden tener combinación de varias alteraciones, no pudiendo ser clasificadas dentro de un solo tipo. En nuestro caso, por el hallazgo en la electroforesis que demostraba inicialmente la presencia de las VLDL y QM con hallazgos de colesterol plasmático dentro del rango normal, se pensó inicialmente en una hipertrigliceridemia endógena fenotipo tipo V, posteriormente se evidencia que los niveles de LDL también comenzaron a elevarse, y se tienen los hallazgos genéticos de que hay alteración del receptor de la LDL y del gen de PPAR- $\alpha$ , lo que conlleva no solo a incremento de la LDL, sino también de las VLDL y quilomicrones; se modifica el diagnóstico hacia una dislipidemia mixta. Las mutaciones en el gen del LDLR son frecuentes, de hecho existe una incidencia poblacional de los individuos afectados con HF heterocigótico de uno de cada 400-500 y homocigótico de uno por cada millón de habitantes<sup>7</sup>. Sin embargo, la afectación causada por el gen del PPAR- $\alpha$  y que causa secundariamente alteración en el ApoA-V (recordando que esta última es activada gracias a la PPAR- $\alpha$  para inducir la eliminación en el plasma de las lipoproteínas ricas en TG como son los quilomicrones y VLDL) es rara, y debido a eso no hay datos epidemiológicos al respecto<sup>8</sup>. Esta presentación infrecuente de una hiperlipidemia mixta con dos alteraciones moleculares es el motivo para presentar este caso.

Por otra parte, la hiperlipoproteinemia primaria tipo V, hace mención a un tipo de dislipidemia que combina las características biológicas y clínicas de las hiperlipoproteinemias tipo I y tipo IV (sueño lactescente, hepatoesplenomegalia, xantomas, entre otros) con elevación de QM y VLDL<sup>9</sup>. En casos de hiperquilomicronemia aislada (Hiperlipoproteinemia tipo I), el compromiso severo en la actividad de la LPL determina una disminución del clearance de los QM, ausencia de remanentes de esta lipoproteína y una oferta de ácidos grasos al hígado notablemente reducida, con una consecuente tasa baja de secreción de Apo B, con concentraciones de Apo B100 inferiores a 0,75 g/L y una relación TG/Apo B de 10:1<sup>10-12</sup>. La hiperlipoproteinemia tipo V también presenta una relación TG/Apo B de 10:1, no obstante, la actividad de la LPL no está completamente alterada, por lo que QM y VLDL pueden ser metabolizados parcialmente. La reducción en la oferta de ácidos grasos al hígado no es tan acentuada como en la hiperquilomicronemia aislada, y las concentraciones de Apo B son superiores a 0,75 g/L (solo ocasionalmente alcanzan valores por encima de 1,2 g/L) lo que la distingue de la hiperlipoproteinemia tipo I<sup>13</sup>.

Es importante resaltar que el patrón electroforético de la hiperlipoproteinemia tipo V puede evidenciarse de manera transitoria en pacientes con otro tipo de hiperlipoproteinemias primarias. En los casos de pacientes con hiperlipoproteinemia tipo I, un alto consumo de carbohidratos incrementará la síntesis de VLDL, no obstante, siempre existirá un predominio marcado de los QM. La hiperlipoproteinemia tipo IV puede llegar a presentar una hipertrigliceridemia severa con acumulación de QM en el origen de la banda electroforética ante una ingesta marcada de lípidos, pero en ambos escenarios una adecuación de la dieta permitirá evidenciar su fenotipo original<sup>14,15</sup>. La causa de esta hiperlipoproteinemia no está completamente dilucidada. Presenta un patrón de herencia variable donde en oportunidades se presenta como un modelo de herencia recesivo y en otros casos con un modelo de herencia dominante, así, los familiares de primer grado pue-



den exhibir un patrón similar de lipoproteínas o presentarse con una hipertrigliceridemia endógena (hiperlipoproteinemia tipo IV) o una hiperlipidemia familiar combinada (hiperlipoproteinemia tipo IIb)<sup>16</sup>. Dos mecanismos se conjugan en el desarrollo de esta hiperlipoproteinemia; una síntesis incrementada de QM y VLDL y una tasa catabólica disminuida de estas fracciones, en presencia de LPL y lipasa hepática (LH) estructuralmente normal, siendo esta última la anomalía más acentuada, por lo que una saturación del sistema lipolítico por las VLDL o una alteración en las proteínas moduladoras de la LPL (Apo C-II, Apo C-III) pudieran explicar este defecto<sup>12,14</sup>.

Alrededor de 2/3 de los casos de hiperlipoproteinemia tipo V se encuentran asociados a un factor secundario desencadenante como diabetes tipo 2, hipotiroidismo, obesidad, hábito alcohólico acentuado, terapia hormonal con esteroides o estrógenos, entre otros<sup>16,17</sup>, quienes guardan una estrecha relación con la inducción en la síntesis de VLDL que finalmente pudiera saturar la actividad de la LPL. Lo antes expuesto apoya la teoría de que el defecto primario se encuentra en los mecanismos de clearance de las partículas ricas en TG, pero que en la mayoría de los casos se necesita un factor iniciador para que el cuadro se manifieste<sup>17</sup>. En la paciente que presentamos se evidenció una electroforesis característica de la hiperlipoproteinemia tipo V, sin embargo, no se identificó una causa secundaria desencadenante del cuadro. Por lo general, estos pacientes no presentan alteraciones en las concentraciones plasmáticas de LPL y LH post-heparina<sup>18</sup>, sin embargo, en un reporte de dos infantes con hiperlipoproteinemia tipo V quienes presentaban concentraciones normales de LPL post-heparina y ApoC-II, la actividad de la LPL se encontraba marcadamente alterada por lo que la presencia de un inhibidor de la LPL ha sido propuesto<sup>19</sup>.

En un estudio que incluyó a 110 pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia severa, se encontraron mutaciones heterocigotas en el gen de la LPL que pudiera contribuir al desarrollo de hipertrigliceridemias severas de inicio adulto<sup>20</sup>. En vista de no tratarse de una enfermedad monogé-

nica, con un modelo de herencia indeterminado, muchos son los genes que se han propuesto como candidatos para explicar esta alteración. Ghiselli y col<sup>21</sup> en 1982 describen los fenotipos de Apo E en un grupo de pacientes con hiperlipoproteinemia tipo V, encontrando que 33% eran homocigotos y 40% heterocigotos para el alelo E4, datos similares a los reportados por Kuusi y col<sup>22</sup> donde hasta un 70% de los casos con hiperlipoproteinemia tipo V presentaban al menos un alelo E4.

Últimamente se ha enfocado la atención en la Apolipoproteína A-V la cual ha mostrado una fuerte interacción con Apo C-II y LPL, atribuyéndosele un posible rol en la génesis de las hipertrigliceridemias<sup>23</sup>. Priore y col<sup>24</sup> en el 2005 secuencian el gen *APOA5* (que codifica para la Apoproteína A-V) en 10 sujetos con hipertrigliceridemia en quienes fueron excluidas mutaciones en los genes que codifican para LPL y Apo C-II, reportando una mutación en el gen *APOA5* (c.433 C>T, Q145X), que generaba una Apo A-V truncada, lo que se asoció con una disminución en la actividad de la LPL.

Recientemente en un estudio de asociación de genoma ampliado en el cual se evaluaron 28 SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) asociados al metabolismo de los TG, se encontró una buena asociación entre variantes de *APOA5* y distintas hiperlipoproteinemias, pero en especial la tipo V<sup>5</sup>. Otros de los genes que presentaron una buena asociación incluían el gen *GCKR*, *GALNT2*, *APOC3* y *TRIB1*, sin embargo, son necesarios más estudios para lograr interpretar la asociación de estos genes con alteraciones en el metabolismo de los TG y su rol en la fisiopatología de esta dislipidemia<sup>25,26</sup>. En cuanto al gen de PPAR- $\alpha$  se ha encontrado que la variante G/C en el intrón 7 incrementa el riesgo de hipertrigliceridemia y enfermedad cardiovascular, disminuyendo en parte la respuesta de los pacientes portadores de dicha variante a los fibratos<sup>27,28</sup>. Casos raros de hiperlipoproteinemia tipo V se han reportado en el contexto de enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico, con una actividad disminuida de la LPL debido a la probable presencia de anticuerpos contra esta enzima<sup>29,30</sup>.

Al realizar el estudio de biología molecular de nuestra paciente, no se encontraron mutaciones en los genes que codifican para LPL y Apo B-100. La paciente presentó la variante intrónica G/C en el intrón 7 del gen PPAR- $\alpha$  la cual fue heredada de la línea materna. Se encontró un fenotipo para Apo E E3/E3 el cual no ofrece un riesgo incrementado de hipertrigliceridemia. Hasta ahora no ha sido posible realizar la secuenciación del gen para Apo C-II. Debido a lo heterogéneo del cuadro es difícil determinar su epidemiología, sin embargo, se estima una prevalencia de 0,018% de individuos con hipertrigliceridemia severa ( $>2000\text{mg/dL}$ ), siendo más prevalente la hiperlipoproteinemia tipo V que la tipo I<sup>17</sup>. Asimismo, en un estudio que incluyó 354 pacientes con hipertrigliceridemia y plasma lactescente, la hiperlipoproteinemia tipo V correspondió al 23% de los casos<sup>31</sup>. Esta dislipidemia rara vez se presenta antes de la tercera década de la vida, en contraste con la hiperquilomicronemia aislada que usualmente es detectada antes de los 10 años de edad<sup>16</sup>.

Clásicamente, la hiperlipoproteinemia tipo V se presenta con concentraciones de TG superiores a 1000 mg/dl, asociado con intolerancia a los carbohidratos, hiperuricemia, xantomatosis y pancreatitis de una manera directamente proporcional a la severidad y duración de la hipertrigliceridemia<sup>32</sup>. En un grupo de 32 pacientes con hiperlipoproteinemia tipo V y 37 familiares de primer grado que presentaban el mismo patrón electroforético, se evidenció intolerancia a los carbohidratos en 8 y 11 casos respectivamente<sup>32</sup>. El mecanismo responsable de esta alteración no ha sido completamente aclarado, no obstante, el incremento de la resistencia a la insulina es uno de los mayormente apoyados<sup>33-35</sup>. La hiperuricemia es una de las anormalidades que se presentan con mayor frecuencia, llegando a alcanzar hasta un 40% de los pacientes<sup>35</sup>. Entre los mecanismos propuestos se encuentran un incremento de la síntesis de ácido úrico paralelo a la síntesis de ácidos grasos y una disminución en la excreción renal de uratos<sup>36,37</sup>. La paciente descrita presentó el cuadro característico de hipertrigliceridemia, hiperglucemia e hiperuricemia. En cuanto a la clínica, la mayoría de los individuos afectados

no presentan ninguna sintomatología aparente, por lo que sólo es detectable la enfermedad en la analítica<sup>7,41</sup>. Las manifestaciones clínicas dependen de las concentraciones plasmáticas de lípidos. Así, con concentraciones inferiores a 500 mg/dl de TG la mayoría de los pacientes no presentan manifestaciones externas de la enfermedad. En cambio, las infrecuentes concentraciones superiores a 1000 mg/dl en esta enfermedad pueden acompañarse de dolor abdominal, xantomas eruptivos, lipemia retinal, hepatomegalia y aumento del riesgo cardiovascular en el futuro<sup>42,43</sup>, aunque este último es un aspecto aún controversial<sup>32,44</sup>. En nuestro caso la paciente presenta hepatomegalia condicionada por la esteatosis hepática.

El riesgo de pancreatitis es significativo en este tipo de dislipidemia y constituye la complicación más temida. Se estima que alrededor del 20% de los pacientes con severa hipertrigliceridemia experimentarán al menos 1 ataque de pancreatitis aguda<sup>45</sup>. Incluso en poblaciones niponas en quienes el consumo de grasa es mucho menor en relación con países occidentales, se observó un antecedente de pancreatitis aguda en un 17% de los casos<sup>17</sup>. En raras ocasiones se presenta con concentraciones de TG inferiores a 1000 mg/dl y es generalmente desencadenado por factores secundarios como abuso de alcohol, diabetes no controlada e inicio de fármacos que incrementen las concentraciones de TG<sup>46</sup>. La cuantificación precisa de la amilasa es un reto en la presencia de lipemia, ya que esta última puede interferir con el ensayo para dicha medición, condición por la cual el diagnóstico de pancreatitis puede ser falsamente excluido<sup>38</sup>. La fisiopatología de la pancreatitis aún no es totalmente comprendida siendo la hidrólisis intravascular de los TG el mecanismo más plausible<sup>39</sup>. El manejo es similar al de la pancreatitis secundaria a otras causas, sin embargo, en casos excepcionales pueden ameritar el tratamiento con aféresis de lipoproteínas<sup>38,40</sup>.

En cuanto al tratamiento, el enfoque no farmacológico sigue siendo la piedra angular de tratamiento de alteraciones lipídicas en los niños, de hecho el primer paso es una intervención

centrada en la dieta y la modificación del estilo de vida de al menos 3 a 6 meses; la reducción de la ingesta de hidratos de carbono simples y una estricta restricción del consumo de grasas en la dieta (20-30 g/día de grasa o menos del 15% del consumo total de energía) puede reducir efectivamente los TG, sin embargo esta meta no es fácil de alcanzar y requerirá de la dedicación y adecuada preparación del paciente con la supervisión de un nutricionista con experiencia en el manejo de este tipo de alteración metabólica<sup>9</sup>. Pueden administrarse ácidos grasos de cadena media (6-12 carbonos) los cuales entran a la circulación sin ser incorporados en los QM y son oxidados rápidamente a nivel hepático<sup>48,49</sup>. Con estas medidas se consigue básicamente la disminución de la alteración de los QM. Es importante que los factores secundarios que pudieran contribuir a la elevación de los TG (diabetes no controlada, consumo de alcohol, endocrinopatías, fármacos que aumenten las concentraciones de los TG) sean identificados y tratados enérgicamente<sup>9</sup>. Por lo tanto, las pautas de la National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) recomiendan que los niños menores de 10 años de edad no deberían ser tratados farmacológicamente a menos que tengan la hiperlipidemia primaria grave o una condición de alto riesgo que se asocia con grave morbilidad médica<sup>3,50,51</sup>. En nuestro caso, la paciente tiene una forma grave de dislipidemia con alto riesgo de presentar pancreatitis lipémica por lo que amerita la indicación de terapia farmacológica. Pese a que los estudios a corto plazo sugieren que la terapia hipolipemiente no afecta los procesos de crecimiento y maduración ósea, no se han realizado estudios a largo plazo que evalúen las posibles consecuencias de la exposición a estos medicamentos durante los períodos críticos del desarrollo<sup>3,50</sup>.

Dentro de los fármacos, los derivados del ácido fibríco son útiles en el tratamiento de pacientes adultos con dislipidemias, con limitada experiencia en niños. Wheler y col<sup>52</sup>, realizaron un estudio aleatorizado en 14 niños con hipercolesterolemia familiar a los cuales se les administró bezafibrato por 6 meses. Un paciente presentó elevación transitoria de las

transaminasas y otro paciente presentó ligera elevación de la fosfatasa alcalina. El fármaco fue bien tolerado y no se evidenció impacto en el crecimiento y desarrollo. Al Azkawi y col<sup>53</sup> publican en el 2010 dos casos de pacientes con síndrome de hiperquilomiconemia familiar quienes iniciaron tratamiento con gemfibrozil 600 mg/día antes de los 6 meses de edad, persistiendo con la terapia hasta el momento de su reporte (4 y 7 años respectivamente) con buena tolerancia al fármaco, presentando elevación leve de transaminasas de manera transitoria. Aunque no existe una indicación formal del uso de este tipo de fármacos en niños, estos deben ser usados en los casos donde el beneficio supere al riesgo, como en presencia de hipertrigliceridemias severas con riesgo elevado para pancreatitis<sup>54,55</sup>. En la actualidad, el uso de los derivados de ácido fibríco se limita principalmente a los niños con severas elevaciones de TG  $\geq 500$  mg / dl<sup>50,51</sup>.

Los ácidos grasos omega 3 y 6 han sido ampliamente estudiados por su capacidad para reducir los niveles de TG en adultos en un 30-40% y aumentar las HDL en un 6 a un 17%<sup>3</sup>. Aunque el mecanismo de acción sigue siendo desconocido, se cree que los ácidos poliinsaturados reducen la producción hepática de ácidos grasos y la síntesis de TG por interferencia de factores de transcripción (LXR, SREBP-1), lo que promueve la síntesis de enzimas claves para la misma<sup>56</sup>. Al mismo tiempo, aumentan la degradación de ácido graso y oxidación que conduce a la reducción de la liberación de VLDL. También aumentan los niveles de HDL y disminuyen el tamaño de las LDL<sup>57</sup>. No se ha establecido una cantidad de ingesta diaria recomendada de ácidos grasos omega 3 en los niños y en la actualidad hay muchos suplementos dietéticos que contienen ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en el mercado, pero estos productos no están regulados por la Federación de Drogas y Alimentos (FDA) y son muy variables con respecto al contenido de ácidos grasos omegas<sup>58,59</sup>. No existe consenso en cuanto al uso y dosificación de los ácidos grasos omega 3 en niños, sin embargo, en adultos el rango terapéutico para disminuir los niveles de TG es de 2-4 gramos diarios<sup>60</sup>.

El estudio EARLY fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, donde participaron 20 niños que tenían hiperlipidemia, recibieron inicialmente en una dieta baja en grasas durante 6 semanas y luego distribuidos de manera aleatoria para recibir 1,2 g/día de ácido DHA durante 6 semanas o placebo. El tratamiento fue bien tolerado y no se informaron efectos adversos. La suplementación con DHA produjo una disminución de las LDL subclase 3 (pequeñas y densas, con perfil más aterogénico) en un 48%, aunque no hubo cambios cuantitativos significativos en el colesterol total, LDL, HDL o TG<sup>61</sup>. En el estudio de Clarke y col<sup>62</sup> donde participaron 11 pacientes comprendidos entre 11 y 21 años de edad con diagnóstico de hiperlipoproteinemia familiar, recibieron una preparación disponible comercialmente de aceite de pescado que contiene el 18% de EPA, 12% de otros ácidos grasos omega 3 y vitamina E; no observándose ningún efecto sobre los parámetros lipídicos pero sí asociación con epistaxis en 8 de los 11 pacientes y prolongación en los tiempos de coagulación en 3 de los 11 pacientes. La mayoría de la evidencia clínica en adultos no es compatible con un incremento en el riesgo de hemorragia al consumir altas dosis de aceite de pescado, incluso cuando se utiliza en combinación con tratamiento anticoagulante o antiagregante plaquetario<sup>60,63</sup>. Sin embargo, cabe mencionar que debido a las diferentes biocinética que presentan los niños con respecto a la relación dosis-exposición-respuesta puede haber una mayor predisposición a ciertos efectos adversos tales como sangrado, por lo que no se debe extrapolar la experiencia clínica en adultos hacia la población pediátrica. En líneas generales, los ácidos grasos pueden ser útiles en el tratamiento de niños con el fenotipo dislipidemia relacionada con la obesidad, ya sea solo o en combinación con niacina o un derivado de ácido fibrico, dados los efectos positivos sobre TG y HDL. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para realizar una recomendación formal sobre el uso de los ácidos grasos omega 3 en los niños<sup>60</sup>. Por otra parte, estos suplementos deben ser prescritos con precaución ya que en casos donde exista una hiperquilomicronemia severa con una actividad deficiente de la LPL pudiera

agravarse el cuadro<sup>9</sup>, situación evidenciada en el caso de nuestra paciente, con clara mejoría de las concentraciones de TG al suspender el omega 3.

La niacina pudiera constituir una alternativa terapéutica, no obstante, su relación con la elevación de las cifras de glucemia y ácido úrico, elementos característicos de este tipo de hiperlipoproteinemia, exigirían un monitoreo estricto de estos parámetros<sup>9,64</sup>.

Otra alternativa terapéutica la constituye las resinas de unión a ácidos biliares o secuestradores de ácidos biliares, entre las que se encuentra la colestiramina, el colestipol, y el colesevelam; estas actúan uniéndose con las sales biliares en el lumen intestinal y previenen su recaptación en el íleon terminal. Esto conduce a un agotamiento de sales biliares y por ende una mayor conversión de colesterol en ácidos biliares en el hígado. A su vez la disminución de los niveles intracelulares de colesterol en los hepatocitos también conduce a la regulación positiva de la actividad del LDLR y un incremento en la depuración de las LDL circulantes<sup>65</sup>. Estos fármacos pueden incrementar los niveles de TG, de hecho se encuentra contraindicado relativamente en pacientes con niveles de TG mayor de 200 mg/dl y absolutamente en mayores de 400 mg/dl o en presencia de disbetalipoproteinemia familiar. Además pueden interferir con la absorción de vitaminas liposolubles, sin mencionar los efectos gastrointestinales indeseados como constipación, llenura y flatulencia. Aunque no ha sido aprobado formalmente su uso en niños y son en general mal tolerados, estas pueden ser consideradas como terapia hipolipemiente en los niños cuando existe contraindicación del uso de estatinas en los casos de hipercolesterolemia. En un estudio realizado por Stein y col<sup>66</sup>, en el cual se evaluó el impacto del colesevelam a dosis de 1,875 gr, 3,75gr versus placebo, administrados durante 8 semanas en pacientes pediátricos (10 a 17 años) diagnosticados con HF, se evidenció una reducción estadísticamente significativa en los niveles de LDL en los sujetos que usaron colesevelam (-6,3% con dosis de 1,875 g/d; p= 0,031 y -12,5% con dosis 3,75 g/d; p<0,001) en comparación con el placebo. También se informó reducción

del colesterol total (-7,4%), no HDL-colesterol (-10,9%), incremento de las HDL-colesterol (+6,1%), la apolipoproteína AI (+6,9%), reducción de la apolipoproteína B (-8,3%) y un efecto no significativo para los triglicéridos (+5,1%). Sin embargo en nuestro país no contamos con disponibilidad de este grupo de fármacos.

Por otro lado, se encuentran los inhibidores de la absorción del colesterol como el ezetimibe, aprobado para el tratamiento de la HF en niños de 10 años de edad y mayores<sup>59</sup>. Dado la baja incidencia de efectos adversos y la disponibilidad como una formulación de comprimido pequeño, tiene el potencial de convertirse en un tratamiento importante para el tratamiento de LDL elevada en población pediátrica<sup>60,67</sup>. Con respecto a las estatinas solo hay siete inhibidores de la HMG-CoA reductasa aprobados por la FDA; seis de los siete tienen una indicación pediátrica; en niños mayores de 8 años está indicada la pravastatina, y para mayores de 10 años están indicados la lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina<sup>50,51,68,69</sup>, con recomendación formal en niños con hipercolesterolemia.

## CONCLUSIÓN

Las dislipidemias primarias son un grupo de patologías con frecuencias variables de acuerdo a los diferentes fenotipos presentes. El diagnóstico diferencial es importante para descartar una causa secundaria. La electroforesis y el estudio genético orientan al diagnóstico, y el tratamiento debe ser individualizado dependiendo de las concentraciones de lípidos plasmáticos, clínica del paciente, y factores de riesgos asociados. Para nuestro conocimiento, este es el primer caso de manejo de un paciente con dos alteraciones moleculares y el uso de la terapia farmacológica indicada (ciprofibrato más ezetimiba), evidenciándose una excelente respuesta sin efectos adversos hasta el momento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Clauss SB, Kwiterovich PO Jr. Genetic disorders of lipoprotein transport in children. *Prog Pediatr Cardiol* 2003;17:123-133.
- Aguilar Doreste JA, Esteban Salán M. Recomendaciones para el diagnóstico de la hipertrigliceridemia familiar primaria. *Química Clínica* 2007;26:40-43.
- Bamba V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3093-3102.
- Kei A, Miltiados G1 Bairaktari E1 Hadjivassiliou M1 Cariolou M, Elisaf M. Dysbetalipoproteinemia: Two cases report and a diagnostic algorithm. *World J Clin Cases* 2015;3:371-376.
- Hegele RA, Ban MR, Hsueh N, Kennedy BA, Cao H, Zou GY, Anand S, Yusuf S, Huff MW, Wang J. A polygenic basis for four classical Fredrickson hyperlipoproteinemia phenotypes that are characterized by hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet* 2009;18:4189-4194.
- Hegele RA, Pollex RL. Hypertriglyceridemia: phenomics and genomics. *Mol Cell Biochem* 2009;326:35-43.
- Aldamiz-Echevarría L, Sanjurjo Crespo P, Dalmau Serra J, Baldellou Vázquez A. Dislipemias primarias en la infancia. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de dislipemias primarias en la infancia. Accesado 3 de enero 2016. Disponible en: <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo9.pdf>.
- Faure Noguera E, Esteve Lafuente E. Apolipoproteína A-V. *Av Diabetol* 2002;18:199-202.
- Blom DJ. Hypertriglyceridaemia: Aetiology, complications and management. *JEMDSA* 2010;15:11-17.
- Duez H, Lamarche B, Valéro R, Pavlic M, Proctor S, Xiao C, Szeto L, Patterson BW, Lewis GF. Both intestinal and hepatic lipoprotein production are stimulated by an acute elevation of plasma free fatty acids in humans. *Circulation* 2008;117:2369-2376.
- Lewis GF. Fatty acid regulation of very low density lipoprotein production. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:146-153.
- Bijvoet SM, Bruin T, Kastelein JJ. The familial hyperchylomicronaemia syndrome. *Neth J Med* 1993;42:36-44.
- Sniderman A, Couture P, De Graaf J. Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:335-346.
- Kesaniemi YA, Grundy SM. Dual defect in metabolism of very-low-density lipoprotein triglycerides. Patients with type 5 hyperlipoproteinemia. *JAMA* 1984;251:2542-2547.
- Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1965;31:321-327.
- Kwiterovich PO Jr, Farah JR, Brown WV, Bachorik PS, Baylin SB, Neill CA. The clinical, biochemical, and

- familial presentation of type V hyperlipoproteinemia in childhood. *Pediatrics* 1977;59:513-525.
17. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, Bujo H, Ishibashi S, Arai H, Yamashita S, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Sone H, Suzuki H, Yamada N. Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:1-12.
  18. Krauss RM, Levy RI, Fredrickson DS. Selective measurement of two lipase activities in postheparin plasma from normal subjects and patients with hyperlipoproteinemia. *J Clin Invest* 1974;54:1107-1124.
  19. Nagasaka H, Kikuta H, Chiba H, Murano T, Harashima H, Ohtake A, Senzaki H, Sasaki N, Inoue I, Katayama S, Shirai K, Kobayashi K. Two cases with transient lipoprotein lipase (LPL) activity impairment: evidence for the possible involvement of an LPL inhibitor. *Eur J Pediatr* 2003;162:132-138.
  20. Wang J, Cao H, Ban MR, Kennedy BA, Zhu S, Anand S, Yusuf S, Pollex RL, Hegele RA. Resequencing genomic DNA of patients with severe hypertriglyceridemia (MIM 144650). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2450-2455.
  21. Ghiselli G, Schaefer EJ, Zech LA, Gregg RE, Brewer HB Jr. Increased prevalence of apolipoprotein E4 in type V hyperlipoproteinemia. *J Clin Invest* 1982;70:474-477.
  22. Kuusi T, Taskinen MR, Solakivi T, Kauppinen-Mäkelin R. Role of apolipoproteins E and C in type V hyperlipoproteinemia. *J Lipid Res* 1988;29:293-298.
  23. Nilsson SK, Heeren J, Olivecrona G, Merkel M. Apolipoprotein A-V; a potent triglyceride reducer. *Atherosclerosis* 2011;219:15-21.
  24. Priore Oliva C, Pisciotta L, Li Volti G, Sambataro MP, Cantafora A, Bellocchio A, Catapano A, Tarugi P, Bertolini S, Calandra S. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:411-417.
  25. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res* 2011;52:189-206.
  26. Wang J, Ban MR, Zou GY, Cao H, Lin T, Kennedy BA, Anand S, Yusuf S, Huff MW, Pollex RL, Hegele RA. Polygenic determinants of severe hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet* 2008;17:2894-2899.
  27. Foucher C, Rattier S, Flavell DM, Talmud PJ, Humphries SE, Kastelein JJ, Ayyobi A, Pimstone S, Frohlich J, Ansquer JC, Steiner G; DAIS investigators. Response to micronized fenofibrate treatment is associated with the peroxisome-proliferator-activated receptors alpha G/C intron7 polymorphism in subjects with type 2 diabetes. *Pharmacogenetics* 2004;14:823-829.
  28. Purushothaman S, Ajitkumar VK, Renuka Nair R. Association of PPAR $\alpha$  Intron 7 Polymorphism with coronary artery disease: A Cross-Sectional Study. *ISRN Cardiol* 2011;2011:816025.
  29. Michel M, Foïs E, Niault M, Pruneta V, Godeau B, Michel M. Severe autoimmune type V hyperlipidemia preceding a systemic lupus erythematosus in a 15 year-old girl. *Lupus* 2007;16:378-379.
  30. Nakane T, Asayama K, Higashida K, Hayashibe H, Uchida N, Dobashi K, Kodera K, Tandou T, Furuich Y, Nakazawa S. Type V hyperlipoproteinemia in systemic lupus erythematosus. *Pediatr Int* 2003;45:352-354.
  31. Tremblay K, Méthot J, Brisson D, Gaudet D. Etiology and risk of lactescent plasma and severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:37-44.
  32. Greenberg BH, Blackwelder WC, Levy RI. Primary type V hyperlipoproteinemia. A descriptive study in 32 families. *Ann Intern Med* 1977;87:526-534.
  33. Moro E, Gallina P, Pais M, Cazzolato G, Alessandrini P, Bittolo-Bon G. Hypertriglyceridemia is associated with increased insulin resistance in subjects with normal glucose tolerance: evaluation in a large cohort of subjects assessed with the 1999 World Health Organization criteria for the classification of diabetes. *Metab Clin Exp* 2003;52:616-619.
  34. Ding Y-L, Wang Y-H, Huang W, Liu G, Ross C, Hayden MR, Yang JK. Glucose intolerance and decreased early insulin response in mice with severe hypertriglyceridemia. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010;235:40-46.
  35. Tamasawa N, Matsui J, Murakami H, Tanabe J, Matsuki K, Ogawa Y, Ikeda Y, Takagi A, Suda T. Glucose-stimulated insulin response in non-diabetic patients with lipoprotein lipase deficiency and hypertriglyceridemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72:6-11.
  36. Tinahones JF, Pérez-Lindón G, C-Soriguer FJ, Pareja A, Sánchez-Guijo P, Collantes E. Dietary alterations in plasma very low density lipoprotein levels modify renal excretion of urates in hyperuricemic-hypertriglyceridemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1188-1191.
  37. De Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr* 2012;4:12.
  38. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009;104:984-991.

39. Ewald N, Hardt PD, Kloer H-U. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497-504.
40. Bota VM. Urgent apheresis combined with insulin infusion in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *Am J Emerg Med* 2013;31:452.e1-2.
41. Zabala C. Metabolismo de las lipoproteínas y significado clínico. *Clínica Las Condes* 2000; 11: 1-12. Accesado en Enero 2016. Disponible en: [http://www.clinicalascondes.cl/clcprod/media/contenidos/pdf/MED\\_11\\_1/Metabolismo.pdf](http://www.clinicalascondes.cl/clcprod/media/contenidos/pdf/MED_11_1/Metabolismo.pdf)
42. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Schreie L, Corral P, Aimone D, Araujo MB, Bares D, Cafferata A, Filippini F, Lozada A, Masson W, Rivas JC, Spitz B, Vilarino J, Esteban E. Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Hipercolesterolemia Familiar. Accesado el 3 de enero 2016. Disponible en: <http://lipidos.org.ar/boletines/Consenso%20HF%202014%20version%20final%20para%20congreso%20FAC.pdf>.
43. Heller-Rouassant S. Dislipidemias en niños y adolescentes: diagnóstico y prevención. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2006;63:158-161.
44. Kannel WB, Vasan RS. Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights. *Curr Opin Cardiol* 2009;24:345-350.
45. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, Vergnaud AC, Bonnefont-Rousselot D, Levy P, Ruzsiewicz P, Bruckert E. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 2008;37:13-2.
46. Brunzell JD, Schrott HG. The interaction of familial and secondary causes of hypertriglyceridemia: role in pancreatitis. *J Clin Lipidol* 2012;6:409-412.
47. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, Lennie TA, Levi M, Mazzone T, Pennathur S. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-2333.
48. Hauenschild A, Bretzel RG, Schnell-Kretschmer H, Kloer HU, Hardt PD, Ewald N. Successful treatment of severe hypertriglyceridemia with a formula diet rich in omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides. *Ann Nutr Metab* 2010;56:170-175.
49. Rego Costa AC, Rosado EL, Soares-Mota M. Influence of the dietary intake of medium chain triglycerides on body composition, energy expenditure and satiety: a systematic review. *Nutr Hosp* 2012;27:103-108.
50. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128: Suppl 5:S213-256.
51. De Ferranti S, Washington RL. NHLBI guidelines on cholesterol in kids: What's new and how does this change practice? *AAP NEWS* 2012;33:1.
52. Wheeler KA, West RJ, Lloyd JK, Barley J. Double blind trial of bezafibrate in familial hypercholesterolaemia. *Arch Dis Child* 1985;60:34-37.
53. Al Azkawi H, Alalwan I. Two siblings with familial chylomicronemia syndrome: disease course and effectiveness of early treatment. *Case Rep Med* 2010;2010:807434.
54. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, Hayman LL, Daniels SR. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007;115:1948-1967.
55. Manlhiot C, Larsson P, Gurofsky RC, Smith RW, Fillingham C, Clarizia NA, Chahal N, Clarke JT, McCrindle BW. Spectrum and management of hypertriglyceridemia among children in clinical practice. *Pediatrics* 2009;123:458-465.
56. Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:391-409.
57. Sadovsky R, Kris-Etherton P. Prescription omega-3-acid ethyl esters for the treatment of very high triglycerides. *Postgrad Med* 2009;121:145-153.
58. Ros E, Laguna JC. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006;6:52-61.
59. Panadero MI, González MC, Herrera E, Bocos C. Modulación del PPAR $\alpha$  por agentes farmacológicos y naturales y sus implicaciones metabólicas. *Clín Invest Arteriosclerosis* 2008;20:259-289.
60. Kennedy MJ, Jellerson KD, Snow MZ, Zacchetti ML. Challenges in the pharmacologic management of obesity and secondary dyslipidemia in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2013;15:335-342
61. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Paul SM, Kulkarni KR, Mietus-Snyder ML. Effect of docosahexaenoic acid on lipoprotein subclasses in hyperlipidemic children (the EARLY study). *Am J Cardiol* 2005;95:869-871.

62. Clarke JT, Cullen-Dean G, Regelink E, Chan L, Rose V. Increased incidence of epistaxis in adolescents with familial hypercholesterolemia treated with fish oil. *J Pediatr* 1990;116:139-141.
63. Bays HE. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:35-43.
64. Goldberg RB, Jacobson TA. Effects of niacin on glucose control in patients with dyslipidemia. *Mayo Clin Proc* 2008;83:470-478.
65. Shepherd J, Packard CJ, Bicker S, Lawrie TD, Morgan HG. Cholestyramine promotes receptor-mediated low-density-lipoprotein catabolism. *N Engl J Med* 1980;302:1219-1222
66. Stein EA, Marais AD, Szamosi T, Raal FJ, Schurr D, Urbina EM, Hopkins PN, Karki S, Xu J, Misir S, Melino M. Colesevelam hydrochloride: efficacy and safety in pediatric subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2010;156:231-236.
67. Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B. Evaluation and management of hyperlipidemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:485-493.
68. Peterson AL, McBride PE. A Review of guidelines for dyslipidemia in children and adolescents. *WMJ* 2012;111:274-281
69. Muñoz Calvo MT, Argente Oliver J, Cocho Gómez P, Barrios Sabador V, Bonet Serra B, Hernández Rodríguez M. Dislipemias primarias en la infancia y la adolescencia: Efectos del tratamiento dietético y farmacológico. *Anales Españoles de Pediatría* 1996;45:387-392.



# SÍNDROME DE MORQUIO COMO CAUSA INFRECUENTE DE TALLA BAJA DESPROPORCIONADA. ENFOQUE FISIOPATOLÓGICO, DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

*Seilee Hung, Gustavo Hernández, Yajaira Briceño, Rebeca Silvestre, Mary Carmen Barrios*

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(3): 217-225

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir caso clínico de Síndrome de Morquio como causa infrecuente de talla baja desproporcionada.

**Caso clínico:** Escolar femenina de 11 años quien inicia enfermedad actual a los 4 años de edad con retardo del crecimiento, talla baja, deformidad de la caja torácica y de extremidades. Refiere hospitalizaciones en tres ocasiones por infecciones respiratorias, además de obstrucción nasal persistente, faringoamigdalitis a repetición, ronquidos nocturnos e hipoacusia en oído derecho. Examen físico: Peso: 19,8 kg (P<3), Talla: 97cm (P<3), IMC: 21,5 (P 90), relación segmento proximal/segmento distal: 0,87, velocidad de crecimiento de 0 cm/año. Normocéfala, ojos con hipertelorismo y epicanto bilateral, puente nasal ancho, pecho en quilla, escoliosis, rosario costal. Extremidades: engrosamiento epifisario, 5° metacarpiano corto bilateral. Deformidad en cáliz en manos y pies, genus valgus y pie plano bilateral. Paraclínicos: Fosfatasa alcalina: 768 mg/dL, calcio: 10 mg/dL, fósforo: 4,1 mg/dL, TSH: 2,2 mU/mL, T4L: 1,1 ng/dL, PTH: 31,8 ng/dL, resto sin alteraciones. Edad ósea de 10 años. Valoración genética: Síndrome de Morquio.

**Conclusión:** El Síndrome de Morquio es una causa infrecuente de talla baja disarmónica, y supone un reto en el diagnóstico y el tratamiento. El uso de terapia con hormona de crecimiento no está recomendado sistemáticamente debido a los escasos estudios sobre seguridad y eficacia, en parte debido a la baja prevalencia de esta patología, por lo que es una meta a futuro para la mejoría de la talla baja en estos pacientes.

**Palabras clave:** Síndrome de Morquio, mucopolisacaridosis, talla baja, glicosaminoglicanos.

## MORQUIO SYNDROME AS A RARE CAUSE OF DISPROPORTIONATE SHORT STATURE. PATHOPHYSIOLOGICAL, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH. ABOUT A CASE

### ABSTRACT

**Objective:** To describe a case of Morquio syndrome as a rare cause of disproportionate short stature.

**Case report:** Female 11 years old who initiates current disease at 4 years of age with growth retardation, short stature, deformity of the chest and extremities. Three times was hospitalized for respiratory infections She also has persistent nasal obstruction, recurrent tonsillitis, night snoring and hearing loss in the right ear. Physical examination: Weight: 19.8 kg (P <3) Height: 97cm (P <3), BMI: 21.5 (P 90), relation proximal/distal segment: 0.87, growth rate of 0 cm/year. Normocephalic, eyes with hypertelorism and bilateral epicanto, broad nasal bridge,

---

Artículo recibido en: Mayo 2016. Aceptado para publicación en: Septiembre 2016.  
Dirigir correspondencia a: Seilee Hung. Email: seileehung@hotmail.com

keeled chest, scoliosis, and rosary costal. Limbs: epiphyseal thickening, 5th bilateral short metacarpal. Calyx deformity in hands and feet, genu valgus and bilateral flatfoot. Paraclinical: Alkaline phosphatase: 768 mg/dL, calcium: 10 mg/dL, phosphorus 4.1 mg/dL, TSH 2.2 mU/mL, FT4 1.1 ng/dL, PTH: 31.8 ng/dL, remaining unchanged. Bone age of 10 years. Genetic evaluation: Morquio Syndrome.

**Conclusion:** Morquio syndrome is an uncommon cause of disharmonic short stature, and it is a challenge in the diagnosis and treatment. The growth hormone therapy is not recommended routinely because of the few studies on safety and efficacy, partly due to the low prevalence of this disease, so it is a future goal for the improvement of short stature in these patients.

**Keywords:** Morquio syndrome, mucopolysaccharidosis, short stature, glycosaminoglycans.

## INTRODUCCIÓN

La talla baja constituye uno de los principales motivos de consulta en endocrinología pediátrica y se define como aquella talla situada por debajo del percentil 3 o -2,5 desviaciones estándar (DE) para edad y sexo con respecto a la curva de crecimiento de referencia para la población; o deterioro de la velocidad de crecimiento en un percentil inferior a 10<sup>1</sup>. En la práctica clínica la talla baja se puede dividir en dos tipos: la idiopática y la patológica, ésta última, a su vez, se clasifica en desproporcionada, asimétrica o disarmónica y proporcionada, simétrica o armónica<sup>2</sup>. La talla baja disarmónica por mucopolisacaridosis tipo IV o Síndrome de Morquio es la causa menos frecuente<sup>3</sup> por lo que supone un reto médico no solo en el diagnóstico sino en el tratamiento, por lo que se trae este caso.

## CASO CLÍNICO

Se trata de escolar femenina de 11 años, procedente del estado Mérida, quien inicia enfermedad actual a los 4 años de edad caracterizada por retardo del crecimiento, expresado en talla baja; además, deformidad progresiva de la caja torácica (tórax en quilla, escoliosis) y en extremidades (desviación lateral de ambas muñecas, genu valgus), por lo cual es ingresada. Presenta desarrollo psicomotor normal y alimentación adecuada. Refiere hospitalización en tres ocasiones por infección del tracto respiratorio bajo. No refiere antecedentes familiares de importancia y niegan consanguinidad entre progenitores. Presenta obstrucción nasal persistente, faringoamigdalitis

a repetición, ronquidos nocturnos, voz nasal e hipoacusia en oído derecho. Al examen físico: Peso: 19,8 kg (P<3), talla: 97cm (P<3), IMC: 21,5 (P 90), relación segmento proximal/segmento distal: 0,87 y velocidad de crecimiento de 0 cm/año. Normocéfalo, ojos con hipertelorismo y epicanto bilateral, puente nasal ancho, pirámide nasal central, rinoscopia presenta hipertrofia de cornetes y rinorrea hialina, amígdalas hipertróficas. Pabellón auricular y otoscopia sin alteraciones. Cuello corto, tórax asimétrico, en quilla, escoliosis, rosario costal. Abdomen: globoso, blando, depresible sin visceromegalias. Genitales: femeninos, normoconfigurados, Tanner I. Extremidades: engrosamiento epifisario, 5° metacarpiano corto bilateral, deformidad en cáliz en manos y pies, genu valgus bilateral, pie plano bilateral. Neurológico: sin alteraciones. (Publicación de fotos de la paciente no autorizada por el representante).

Exámenes de Laboratorio: Glicemia: 76 mg/dL, Urea: 30 mg/dL, Creatinina: 0,4 mg/dL, Fosfatasa Alcalina: 768 mg/dL, Ca: 10 mg/dL, Fósforo: 4,1 mg/dL, Gasometría (venosa): pH: 7,33, PO<sub>2</sub>: 39 mmHg, PCO<sub>2</sub>: 40 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 21 mmol/L, Na: 134 mEq/l, K: 3,5 mEq/l, Proteínas: 6 g/dL, Albumina: 3,7 g/dL, Glob: 2,3 mg/dL, TSH: 2,2 mU/mL (0,5-4), T4L: 1,1 ng/dL (0,7-1,95), PTH: 31,8 ng/dL (51-217). Calcio en Orina de 24 hrs: 6,68 mg (<4), fósforo en orina de 24 hrs: 21,9mg (30-80), 25-OHVitamina D: 31 ng/dL, IGF-1:101 ng/mL (87,4-399,3).

Estudios de imágenes: Radiografía de mano y muñeca izquierda con edad ósea correspondientes

a una paciente femenina de 10 años según Greulich y Pyle. Disposición oblicua del extremo distal del cúbito y radio formando una cuña, dimorfismo de las bases de los metacarpianos. En el ecosonograma renal sin alteraciones. En el Survey Óseo reporta en tórax disminución del tenor cálcico, acortamiento de clavículas y acromión, articulación escapulo-humeral disminuida, con pinzamiento acromio-humeral a predominio derecho. Extremidades superiores: arqueamiento y acortamiento de extremo distal de ambos miembros superiores. Imágenes radiolúcidas redondeadas en epífisis distal de húmero derecho. Cierre prematuro de las metafisis humerales proximales con adelgazamiento de la cortical. Escápulas hipoplásicas. En extremidades inferiores hay disminución del tenor cálcico. Escaso desarrollo de epífisis proximales y distales de ambos miembros. Líneas transversales radiopacas en tercio distal de ambos fémures. Columna vertebral se observa irregularidad de los platillos vertebrales dorsales, lumbares y sacro-coccígeos con disminución de tamaño. Densitometría ósea: Z score lumbar: -3,2 DE y Fémur: -2,9 DE. Valoración por la Unidad de Genética, reporta el diagnóstico de Síndrome de Morquio. Por lo que se ingresa con el diagnóstico de talla baja patológica disarmónica por mucopolisacaridosis de tipo IV: Síndrome de Morquio.

## DISCUSIÓN

Las displasias esqueléticas corresponden a un extenso y heterogéneo grupo de alteraciones primarias en la formación y crecimiento de los huesos y cartílago, la incidencia de muchas de estas patologías aun es desconocida, estimándose una incidencia general de las displasias de 1 por 3.000 - 4.000 recién nacidos vivos<sup>3</sup>. Se estima que una cuarta parte de las mismas son letales en el período neonatal. En el 2010 se publicó la última Clasificación de Displasias Esqueléticas elaborada por la Sociedad Internacional de Displasias Esqueléticas, en ellas se identificaron 456 entidades, que se agruparon en 40 categorías en función de sus características bioquímicas, moleculares y radiológicas, de los cuales 316 de estas enfermedades presentaron alteraciones en

alguno de los 226 genes relacionados hasta la actualidad con los trastornos primarios del esqueleto<sup>4,7</sup>. Dentro de éstas, se encuentra la mucopolisacaridosis (MPS).

La MPS se incluye dentro de las tesaurismosis o enfermedades por depósito<sup>8</sup>, se produce por errores innatos en el metabolismo de los glicosaminoglicanos (GAGs) producidos por la acumulación progresiva de estas macromoléculas en los lisosomas a consecuencia de la deficiencia de las enzimas responsables de su degradación dentro de estos organelos<sup>9</sup>. El primer autor que identificó esta patología fue John Thomson en Edinburgo en 1908, sin embargo, los primeros casos publicados de MPS fueron en 1917 por Charles Hunter<sup>10</sup>. En 1919 Gertrud Hurler publica uno de los fenotipos más severo de las MPS<sup>11</sup> y en 1929 Luis Morquio, en Montevideo, Uruguay, reportó los primeros casos de la que hoy se conoce como MPS IV<sup>12</sup>; Sin embargo, Brailsford en Inglaterra caracterizaba de forma simultánea esta patología, por lo que este cuadro en alguna literatura se conoce como Síndrome de Morquio-Brailsford<sup>13</sup>. En 1936 Ellis, Sheldon y Capon indican el término “gargolismo”, al comparar las características craneales, faciales y torácicas con las figuras llamadas gárgolas de la Catedral de Notre Dame en París<sup>14</sup>. Solo hasta 1952 Brante aisló las primeras muestras de MPS en 2 pacientes con síndrome de Hunter, y para 1970 se aislaron el dermatán y heparán sulfato.

Los GAGs están conformados por secuencias repetidas de disacáridos, donde uno de los componentes siempre será un aminoazúcar, pudiendo ser este D-galactosamina o D-glucosamina; el otro componente de la secuencia repetida de disacáridos (con excepción del queratán sulfato), es un ácido urónico tal como el L-glucurónico o el L-idurónico<sup>15</sup>. Estas se unen a su vez a una proteína central, constituyendo moléculas más complejas denominadas proteoglicanos. Estos últimos forman parte de la matriz extracelular de la mayor parte de los tejidos, lo que se refleja en el carácter multisistémico de las MPS. Los GAGs, como la gran mayoría de nuestras moléculas constituyentes, están sujetos a recambio, por lo que son sintetizados y degradados

en forma continua<sup>16</sup>. Su forma de degradación en los lisosomas ocurre por diferentes vías catabólicas para los diversos tipos, pero que comparten entre sí algunas de las enzimas involucradas. En general esta degradación es llevada a cabo por una serie de hidrolasas, las cuales incluyen algunas endoglucosidasas, y muchas exoglucosidasas y sulfatasas, que generalmente actúan en secuencias<sup>8,9</sup>. Este proceso de degradación se encuentra alterado en las MPS, produciéndose un depósito intralisosomal progresivo de los sustratos insuficientemente catabolizados, en ausencia de la enzima específica correspondiente<sup>17</sup>; esta acumulación conduce finalmente a la muerte celular, a la liberación de los GAGs hacia los líquidos extracelulares y a su excreción por la orina. Esto permite la identificación de los pacientes afectados a través del análisis del patrón de GAGs urinarios<sup>15</sup>. Los GAGs son de importancia clínica y fisiológica para el ser humano, como el ácido hialurónico, dermatán sulfato, condroitín sulfato, heparina, heparán sulfato y queratán sulfato (QS), cumpliendo diferentes funciones<sup>18</sup>.

La incidencia global de las MPS se estima en 1:10.000 a 1:25.000 recién nacidos vivos. Sin embargo, esta cifra probablemente es una subestimación de la incidencia real. Su forma de transmisión es por herencia autosómica recesiva exceptuando el Síndrome de Hunter (MPS II), el cual es ligado al cromosoma X<sup>19</sup>. Hasta el momento se han descrito alrededor de siete tipos de MPS que involucran 10 enzimas específicas y de acuerdo a ellos cada MPS tiene síntomas y signos inespecíficos y algunas alteraciones, que aunque “características”, obligan a realizar el diagnóstico preciso de estas enfermedades utilizando la determinación de la actividad enzimática involucrada y en el mejor de los casos la identificación molecular del gen afectado<sup>16</sup>.

La MPS tipo IV o Síndrome de Morquio, es una enfermedad de depósito lisosómico, de herencia autosómica recesiva que afecta de igual manera a hombres y mujeres, con una frecuencia estimada entre 1 por cada 75.000 a 1 en 200.000 nacimientos<sup>20</sup>. Se puede clasificar en dos subtipos de acuerdo a la afectación enzimática presente,

la MPS de tipo IVa y IVb. La MPS de tipo IVa, ocurre por déficit de la N-acetil-galactosamina-6-sulfatasa, enzima que hidroliza la galactosa-6-sulfato del QS y de la condroitina-6-sulfato (C6S). En ausencia de esta enzima, la degradación de QS y C6S se bloquea, dando por resultado la acumulación intracelular de los GAGs respectivos en los lisosomas celulares de múltiples tejidos<sup>21</sup>. La prevalencia del Síndrome de Morquio A es de aproximadamente 1 de cada 250.000 nacidos vivos, pero varía ampliamente, siendo la más alta (1 en 76.000 nacidos vivos) en Irlanda<sup>22</sup>, y la más baja (1 en 450.000 nacidos vivos) en Portugal<sup>23</sup>. Se han relacionado más de 150 mutaciones diferentes en los genes GALNS identificados hasta el momento, y aproximadamente el 70% de estas mutaciones derivan de mutaciones sin sentido<sup>24</sup>, afectando el cromosoma 16q24.3<sup>25</sup>. El Síndrome de Morquio B se produce por la alteración de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa. Esta enzima actúa en la escisión de la galactosa terminal del QS para su degradación final y por ende se acumula en los tejidos. El gen de la  $\alpha$ -galactosidasa (gen GLB1) se encuentra localizado en el locus 3p21<sup>26</sup>. Hasta la fecha, más de 130 lesiones genéticas se han descrito<sup>27,28</sup>.

El cuadro clínico de las MPS tipo IVa y IVb es indistinguible, y ambas tienen una amplia heterogeneidad clínica. Los niños afectados parecen normales al nacer, pero progresan a una etapa avanzada de la enfermedad dentro de unos años<sup>21</sup>. Más del 70% de los pacientes afectados tiene manifestaciones clínicas iniciales dentro de los primeros 2-3 años de vida, a pesar de que el diagnóstico formal suele retrasarse hasta aproximadamente 2 años después<sup>29</sup>. Las principales características del síndrome son las anomalías esqueléticas como la talla baja, tronco corto, tórax en tonel y pectus ca-rinatum, genu valgus, hiperlaxitud articular y opacidades corneales<sup>30</sup>. El crecimiento está muy comprometido desde antes de los 5 años de edad y la estatura promedio se encuentra entre los 85 y los 100 cm, pero no se presenta retardo mental como en las demás mucopolisacaridosis<sup>31</sup>; estas son las características de nuestra paciente, con múltiples anomalías esqueléticas pero sin afectación mental.

En cuanto a la fisiopatología del Síndrome de Morquio, ocurre en línea general por la incapacidad para degradar GAGs. El curso progresivo crónico es causado por la acumulación de GAGs parcialmente degradados, que se depositan en múltiples tejidos pudiendo afectar la función orgánica y celular con el tiempo<sup>32</sup>. El QS se encuentra predominantemente en los cartílagos y en la córnea, por lo que son los órganos más afectados en los pacientes con Síndrome de Morquio, a diferencia del heparán y dermatán sulfato, que se encuentran ampliamente distribuidos en la mayoría de los tejidos, por lo tanto, a diferencia del Síndrome de Morquio, las otras formas de MPS presentan afectación del coeficiente intelectual<sup>32,33</sup>.

Sin embargo, se cree que la patogénesis de la MPS no solo se debe a un simple fenómeno de almacenamiento en los diferentes tejidos, ya que existen numerosos estudios en animales con MPS, quienes a pesar de presentar síntomas progresivos de la enfermedad, la mayoría de sus órganos y tejidos no muestran almacenamiento progresivo de GAGs<sup>34</sup>; estas observaciones ponen en duda que los almacenamientos primarios de los GAGs sean los únicos mediadores de la enfermedad e indican la necesidad de tener en cuenta otros mecanismos subyacentes, como por ejemplo: alteración de las vías de transducción de señales, modulación de factores inmunológicos de tipo humoral, alteración de la red endosomal y otras rutas de degradación lisosomales, etc<sup>8,34-36</sup>. Esta complejidad de los mecanismos en el Síndrome de Morquio, resalta las limitaciones potenciales y los roles de los enfoques terapéuticos de esta enfermedad.

La clínica de los pacientes con Síndrome de Morquio exhibe heterogeneidad en sus fenotipos, que abarca desde afectación ósea o displasias esqueléticas leves hasta a las formas sistémicas y óseas más graves. Dentro de las anomalías esqueléticas observadas durante la primera infancia se incluyen cuello y tronco corto, enanismo, tórax en quilla, cifosis, escoliosis, genu valgum, pie plano, coxa valga, trastornos de la marcha, inestabilidad de la columna cervical y vértebras

en cuña u ovoides<sup>37</sup>; a nivel craneofacial presentan facies tosca, prognatismo, boca amplia, puente nasal plano, opacidades en la córnea, hipoplasia odontoidea, caries dental e hipoacusia. Se presenta hiperlaxitud articular a nivel de cadera y en extremidades inferiores. El desarrollo psicomotor y cociente intelectual se conserva<sup>37,38</sup>; sin embargo, las alteraciones vertebrales pueden comprimir la médula generando debilidad progresiva y parálisis<sup>21</sup>. Generalmente, los pacientes con fenotipos graves no sobreviven más allá de la tercera década de vida, a diferencia de los pacientes con fenotipos leves que pueden sobrevivir hasta la séptima década de la vida<sup>39,40</sup>. La talla baja disarmónica es la característica distintiva de estos pacientes. El retardo de crecimiento comienza en la primera infancia y su crecimiento casi se detiene alrededor de 7 u 8 años de edad, aunque algunos pacientes con formas leves de la enfermedad pueden continuar su crecimiento en la adolescencia<sup>29</sup> e incluso tener una altura normal<sup>30</sup>. Nuestra paciente presenta muchas de las anomalías esqueléticas descritas.

También pueden exhibir compromiso cardiovascular generalmente de tipo valvular, además de compromiso respiratorio y de la parrilla costal<sup>41</sup>. Son frecuentes las infecciones respiratorias recurrentes, rinorrea nasal crónica y secreciones en todo el trayecto de las vías aéreas, dado por obstrucción mecánica debido a la infiltración de la mucosa ya sea por un proceso inflamatorio persistente o por la calidad de las secreciones por el QS<sup>42</sup>. Los síntomas obstructivos del tracto respiratorio superior se deben en parte también a las alteraciones faciales y a la macroglosia, con una consecuente obstrucción de la vía aérea especialmente en decúbito<sup>43,44</sup>. Con respecto a la afectación del tracto respiratorio inferior, en general cursan con inflamación importante de las vías aéreas, además de disminución del lumen por la infiltración de la mucosa por los GAGs, sumado a la hipersecreción bronquial y disminución del drenaje mucociliar<sup>45,46</sup>; en los datos espirométricos frecuentemente se observa un patrón obstructivo asociado a una capacidad vital forzada disminuida<sup>47</sup>. Por otro lado, el compromiso auditivo está dado por una hipoacusia de conducción y/o

sensorio neural complicado por la hipertrofia adenotonsilar que presentan estos pacientes<sup>48</sup>. Nuestra paciente ha tenido múltiples hospitalizaciones por infecciones respiratorias, además de síntomas obstructivos de las vías aéreas superiores, así como hipoacusia, la cual ameritará corrección quirúrgica.

En relación al diagnóstico de los pacientes con Síndrome de Morquio, la talla baja disarmónica orienta hacia el diagnóstico diferencial de las displasias esqueléticas, además de los hallazgos fenotípicos de estos pacientes que indican la necesidad de realizar estudios bioquímicos y genéticos para la orientación diagnóstica. Los fragmentos de excreción de QS en orina son fácilmente medibles para la detección de la MPS tipo IV, sin embargo, éstas pruebas están asociadas con resultados falsos positivos y negativos por lo que se deben repetir en dos o más muestras; es importante señalar que en la afectación leve de la enfermedad no siempre se excretan fragmentos QS, por lo que ante la sospecha clínica se deben realizar otras pruebas<sup>32</sup>.

Existe otras técnicas un poco más precisas, como es la semicuantificación de los GAGs urinarios mediante ensayos espectrofotométricos con azul de dimetilmileno, así como también por técnica de inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) tanto en orina como en sangre<sup>49,50</sup>. El diagnóstico se confirma mediante el ensayo directo enzimático en los leucocitos o fibroblastos, ya sea en sangre heparinizada o fibroblastos cultivados de una pequeña (2 mm) biopsia de piel. Por último, la detección de mutaciones en los genes GALNS o GLB1 ayuda a distinguir entre un Síndrome de Morquio tipo A o tipo B<sup>32</sup>.

En cuanto a los estudios de imágenes, permiten corroborar la afectación esquelética. También es necesaria la valoración oftalmológica con la lámpara de hendidura en la evaluación inicial, en busca de opacidad corneana, y en general de otras anomalías oculares menos frecuentes que incluyen la opacidad del cristalino, retinopatía, atrofia óptica, y pseudoexoftalmo<sup>32</sup>.

Con respecto al tratamiento de los pacientes con Síndrome de Morquio, de manera general el manejo es preventivo, tienen por objeto buscar manifestaciones tempranas de las complicaciones relacionadas con la patología subyacente y va a depender del grupo etario en el que se realice el diagnóstico o se haga su seguimiento. En el grupo etario de 0 a 1 año, se deben buscar signos relacionados principalmente con la hidrocefalia secundaria a la inestabilidad e hipoplasia atlanto-axoidea, la opacidad corneal, la luxación de cadera y la cifoescoliosis, la otitis crónica y la apnea obstructiva del sueño. De 1 a 6 años se hacen más frecuentes las consecuencias de la deformidad torácica y de la columna, por lo cual se requiere la participación más activa del ortopedista, el neumólogo y el otorrinolaringólogo<sup>51</sup>. Ante cualquier consideración quirúrgica se deben tener en cuenta, por parte de anestesiología, las limitaciones de permeabilidad de las vías aéreas debido a la deformidad torácica, la patología restrictiva y la inestabilidad atlanto-axoidea<sup>52</sup>. Las manifestaciones cardiovasculares pueden presentarse a partir del año de edad por lo que se debe realizar la valoración cardiológica en los controles habituales. Las complicaciones en mayores de 6 años son principalmente secundarias a las anomalías esqueléticas, para lo cual se recomienda la fusión quirúrgica de la columna cervical con el fin de evitar una mielopatía; también se recomienda el manejo ortopédico de la escoliosis y la osteotomía para la corrección del genu valgus además de la rehabilitación y la fisioterapia, que juegan un papel fundamental en el tratamiento y la recuperación durante el manejo quirúrgico<sup>51</sup>.

Por otra parte, en el 2014, la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) aprobó la elosulfase alfa (Vimizim®) que es una forma recombinante de la enzima lisosomal humana N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa para el tratamiento del síndrome de Morquio tipo A, la dosis frecuentemente utilizada es de 2 mg/kg/semanal, se ha visto mejoría en los pacientes<sup>53</sup>, actualmente no se encuentra disponible en nuestro país.

Además de la terapia de reemplazo enzimático, existen otros tipos de tratamientos; algunos controversiales pero que pueden ayudar, tales como la terapia con glucocorticoides y con adrenocorticotropina, que disminuye la síntesis de los mucopolisacáridos ácidos; la terapia con altas dosis de vitamina A, que ayuda a incrementar la excreción de los mucopolisacáridos; la terapia enzimática con Lidasa que es una hialuronidasa que digiere los mucopolisacáridos y así disminuye la acumulación de estas moléculas en los tejidos<sup>54</sup>, la terapia de células madre hematopoyéticas y la terapia génica<sup>55</sup>. Es de notar que los pacientes frecuentemente se complican con hipotiroidismo y déficit de hormona de crecimiento, por lo que debe darse el suplemento hormonal correspondiente<sup>56</sup>.

En relación al uso de la hormona de crecimiento (HC) en pacientes con Síndrome de Morquio como parte del tratamiento de la talla baja, no existen datos publicados sobre la seguridad o eficacia de su uso en niños con MPS IV, sin embargo en la literatura se reporta la experiencia con dos pacientes femeninas de 13 y 17 años<sup>57</sup>; tenían una velocidad de crecimiento cercano a 0 cm/año, edad ósea retrasada en más de dos años, con niveles de IGF-1 bajo pero con hormona de crecimiento sérica post-estimulo normal. Después de 12 meses de tratamiento, en la paciente de 13 años la velocidad de crecimiento se incrementó a 4,7 cm/año y a los 24 meses fue de 2,3 cm/año; en la paciente de 17 años la velocidad de crecimiento fue de 2,7 cm/año en el primer año y de 1,9 cm/año en el segundo año. Ninguna experimentó efectos secundarios adversos, incluyendo progresión de la cifoescoliosis, que es el efecto secundario principal en los pacientes con displasias óseas. Además, en ambas pacientes hubo un incremento significativo de la densidad mineral ósea por DXA, tanto de columna lumbar como de cuerpo total, con la HC<sup>57</sup>. En la actualidad hay escasez de datos sobre la seguridad y eficacia de la HC para recomendarla como un estándar de tratamiento. Se necesitan ensayos clínicos controlados para determinar si la terapia con HC ofrecerá a los niños con Síndrome de Morquio los mismos beneficios en el crecimiento, la fuerza muscular, la salud ósea, la función pulmonar y el funcionamiento

neuropsicológico que han sido reportados en otras poblaciones pediátricas.

## CONCLUSIÓN

El Síndrome de Morquio es una causa infrecuente de talla baja patológica disarmónica, que supone un reto tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, y el seguimiento continuo permite prevenir las complicaciones asociadas a esta entidad. Por otra parte, el uso de terapia con HC no está recomendado de manera sistemática debido a los escasos estudios sobre seguridad y eficacia, dada la baja prevalencia de esta patología, por lo que es una meta a futuro para la mejoría de la talla baja en estos pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguirre MA, Reyes Y, Ramírez M, Lara M, Briceño Y, Paoli M. Enfoque diagnóstico inicial del paciente con talla baja. Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2013;11:168-179.
2. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas P. El niño de talla baja. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011;1:236-254.
3. Unanue N, Moëne K, Baar A. Manejo de displasias esqueléticas. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2015;26:470-482.
4. Alany Y, Lachman R. A review of the principles of radiological assessment of skeletal dysplasias. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3:163-178.
5. Parnell S, Phillips G. Neonatal skeletal displasias. *Pediatr Radiol* 2012;42:150-157.
6. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Rimoin DL, Robertson S, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superti-Furga A. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A* 2011; 155A:943-968.
7. Marín Reina P. Displasias óseas en pediatría. Abordaje inicial. Consultada en Marzo 2016. Disponible en: <http://displasiasoseas.es/displasias-oseas-en-pediatria-abordaje-inicial/>.
8. Neufeld E, Muenzer J. Mucopolysaccharidoses. Capítulo 136. In: Editorial Mc Graw- Hill. *The metabolic basis of inherited disease*. 8va edición. 2001. *Page* 1553-1558.

9. Murray R. Glycoproteins. Capítulo 47. In: Harper's Illustrated Biochemistry. Editorial Lange medical book/ McGraw-Hill. 26ta Edición. 2003. Pág: 514-534.
10. Hunter C. A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med* 1917;10:104-116.
11. Bay L, Amartino H, Barreiro C, Cozzo V, Czornyj L, Drelichman G, Eiroa H, Fano V, Fernández MI, Giner A, Guelbert N, Marchione D, Martino G, Pereyra M, Perichón MG, Perochena J, Picón C, Specola N. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo I. *Arch Argent Pediatr* 2008;106:361-368.
12. Chudley AE, Chakravorty C. Genetic landmarks through philately: Luis Morquio 1867-1935. *Clin Genet* 2002;62:438-439.
13. Northover H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysacchariosis type IV A (Morquio Syndrome): A clinical review. *J Inher Metab Dis* 1996;19:357-365.
14. Cunningham R. A contribution to the genetics of gargoylism. *J Neurol Neurosurg Psych* 1954;17:191-195.
15. Mabe P, Leistner S, Schwartz I, Matte U, Giugliani R, Colombo M, Cornejo V, Raimann E. Las Mucopolisacaridosis. In: Errores innatos en el metabolismo del niño. Editorial Universitaria. 2da edición 2003. Pág: 225-256.
16. Mabe P. Artículos de actualización las mucopolisacaridosis. *Rev Chil Nutr* 2003;31:8-16.
17. Baloghova J. Mucopolysaccharidoses Types I-VII. *E Medicine* 2003;12:1-12
18. Rodríguez F, Gómez A. Mucopolisacaridosis. *Salud UIS* 2003;35:135-144
19. González-Meneses López A, Barcia Ramírez A, Díaz Rodríguez JL. Protocolo de actuación en las mucopolisacaridosis. *Protoc Diagn Tter Pediatr* 2010;1:24-36.
20. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschütter A, Kampmann C, Beck M. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis* 2005;28:1011-1017.
21. Suárez F, Zarante I. Aspectos clínicos y manejo integral del síndrome de Morquio. *Universitas Médica* 2007; 48:166-174.
22. Nelson J. Incidence of mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet* 1997;101:355-358.
23. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, Pinto E, Silva E, Rocha S, Marcaño A, Ribeiro I, Lacerda L, Ribeiro G, Amaral O, Sa' Miranda MC. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004;12:87-92.
24. Tomatsu S, Montaña AM, Lopez P, Trandafirescu G, Gutierrez MA, Oikawa H, Nishioka T, Vieira MB, Orii T, Noguchi A. Determinant factors of spectrum of missense variants in Mucopolysaccharidosis IVA gene. *Mol Gen Met* 2006;89:139-149.
25. Masuno M, Tomatsu S, Nakashima Y, Hori T, Fukuda S, Masue M, Sukegawa K, Orii T. Mucopolysaccharidosis IV A: assignment of the human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) gene to chromosome 16q24. *Genomics* 1993;16: 777-778.
26. Shows TB, Scrafford-Wolff LR, Brown JA, Meisler MH. GM1-gangliosidosis: chromosome 3 assignment of the betagalactosidase-A gene (beta GALA). *Somatic Cell Genet* 1979;5:147-158.
27. Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis, review of clinical, molecular, and therapeutic aspects *Mol Genet Metab* 2008;94:391-396.
28. Hofer D, Paul K, Fantur K, Beck M, Roubergue A, Vellodi A, Poorthuis B.J, Michelakakis H, Plecko B, Paschke E. Phenotype determining alleles in GM1 gangliosidosis patients bearing novel GLB1 mutations *Clin Genet* 2010;78:236-246.
29. Montaña AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inher Metab Dis* 2007;30:165-174.
30. Montaña AM, Sukegawa K, Kato Z, Carrozzo R, Di Natale P, Christensen E, Orii KO, Orii T, Kondo N, Tomatsu S. Effect of 'attenuated' mutations in mucopolysaccharidosis IVA on molecular phenotypes of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase. *J Inher Metab Dis* 2007;30:758-767.
31. Holzgreve W, Grobe H, von Figura K, Kresse H, Beck H, Mattei JF. Morquio syndrome: clinical findings in 11 patients with MPS IVA and 2 patients with MPS IVB. *Hum Genet* 1981;57:360-365.
32. Braverman N. Genetics of Mucopolysaccharidosis Type IV. 2014. Consultada en Marzo de 2016. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/947254-overview#a5>.
33. Tomatsu S, Montaña AM, Ohashi A, Gutierrez MA, Oikawa H, Oguma T, Dung VC, Nishioka T, Orii T, Sly WS. Enzyme replacement therapy in a murine model of Morquio A syndrome. *Hum Mol Genet* 2008;17:815-824.
34. Clarke LA. Pathogenesis of skeletal and connective tissue involvement in the mucopolysaccharidoses:



- glycosaminoglycan storage is merely the instigator Rheumatology 2011;50:13-18.
35. De Franceschi L, Roseti L, Desando G, Facchini A, Grigolo B. A molecular and histological characterization of cartilage from patients with Morquio syndrome. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:1311-1317.
  36. Bank R, Groener J, van Gemund JJ, Maaswinkel PD, Hoeben KA, Schut HA, Everts V. Deficiency in N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase results in collagen perturbations in cartilage of Morquio syndrome A patients. *Mol Genet Metab* 2009;97:196-201.
  37. Bouzidi H, Khedhiri S, Laradi S, Ferchichi S, Daudon M, Miled A. La mucopolysaccharidosis IVA (syndrome de Morquio A): Aspects clinique, biologique et thérapeutique. *Ann Biol Clin* 2007;65:5-11.
  38. Northover H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): A clinical review. *J Inherit Metab Dis* 1996;19:357-365.
  39. Burrows R, Muzzo S. Síndrome de San Filippo: tipificación de mucopolisacridosis en orina y determinación enzimática en plasma. *Rev Chil Pediatr* 1980;50:129-133.
  40. Baker E, Guo XH, Orsborn AM, Sutherland GR, Callen DF, Hopwood JJ, Morris CP. The Morquio A síndrome (mucopolysaccharidosis IVA) gene maps to 16q24.3. *Am J Hum Genet* 1993;52:96-98.
  41. Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004;144:S27-S34.
  42. Wold S, Derkay C, Darrow D, Proud V. Role of the pediatric otolaryngologist in diagnosis and management of children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:27-31.
  43. Dempsey J, Veasey S, Morgan B, O'Donnell C. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90:47-112.
  44. Leighton S, Papsin B, Vellodi A, Dinwiddie D, Lane R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;58:127-138.
  45. Nagano R, Takizawa Sh, Hayama N, Umemura Sh, Uesugi T, Nakagawa S, Okamoto S, Yanagimachi N, Takagi S. Three-dimensional CT and histopathological findings of airway Malacia in Hunter Syndrome. *J Exp Clin Med* 2007;32:59-61.
  46. Ingelmo PM, Parini R, Grimaldi M, Mauri F, Romagnoli M, Tagliabue G, Somaini M, Sahillioğlu E, Frawley G. Multidetector computed tomography (MDCT) for preoperative airway assessment in children with mucopolysaccharidoses. *Minerva Anestesiol* 2011;77:774-780.
  47. Hope E, Farebrother M, Bainbridge D. Some aspects of respiratory function in three siblings with Morquio-Brailsford disease. *Thorax* 1969;28:335-341.
  48. Hernández J. Compromiso respiratorio en mucopolisacridosis. *Neumol Pediatr* 2013;8:27-33.
  49. Chih C, Shuan L, Shyue L, Tuen W. MPS screening methods, the Berry spot and acid turbidity tests, cause a high incidence of false-negative results in Sanfilippo and Morquio syndromes. *J Clin Lab A* 2002;16:253-258.
  50. De Jong JG, Wevers RA, Laarakkers C, Poorthuis BJ. Dimethylmethylene blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidosis. *Clin Chem* 1989;35:1472-1477.
  51. Kanazawa T, Yasunaga Y, Ikuta Y, Harada A, Kusaka O, Sukegawa K. Femoral head dysplasia in Morquio disease type A: bilateral varus osteotomy of the femur. *Acta Orthop Scand* 2001;72:18-21.
  52. Tobias JD. Anesthetic care for the child with Morquio syndrome: general versus regional anesthesia. *J Clin Anesth* 1999;11:242-246.
  53. Lyseng-Williamson K. Elosulfase Alfa: a review of its use in patients with mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A syndrome). *BioDrugs* 2014;28:465-475.
  54. Rodríguez Fernando S, Alvaro Gómez T. Mucopolisacridosis. *Salud UIS* 2003; 35:135-144.
  55. Tomatsu S, Yasuda E, Patel P, Ruhnke K, Shimada T, Mackenzie WG, Mason R, Thacker MM, Theroux M, Montañó AM, Alméciga CJ, Barrera LA, Chinen Y, Sly W S, Rowan D, Suzuki Y, Orii T. Morquio A Syndrome: Diagnosis and current and future therapies. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014;12:141-151.
  56. Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: A clinical review and guide to management. *Arch Dis Child* 1995; 72:263-267.
  57. Polgreen LE, Miller BS. Growth patterns and the use of growth hormone in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Rehabil Med* 2010;3:25-38.

# Índice acumulado 2016

**CONTENIDO.** Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(1):1-92.

## **Editorial**

CONSENSO SOBRE DIABETES GESTACIONAL, UN PROBLEMA URGENTE, QUE COMPROMETE EL FUTURO DE LOS VENEZOLANOS.

Freddy Febres Balestrini. Pág: 1-4.

## **Revisiones**

SOBREVIDA DE LOS ISLOTES  $\beta$  PANCREÁTICOS Y USO DE HIPOGLUCEMIANTES ORALES: UN GRAN RETO PARA EL MÉDICO ACTUAL.

Jairo Rojano Rada, Marcelo Alejandro Storino Farina, Richard de Jesús Serrano López, Javier Contreras, Lina Almonte, Nidia Agreda, Ennis Blanca. Pág. 5-15.

METRELEPTINA: TRATAMIENTO PARA LAS COMPLICACIONES METABÓLICAS DE LA LIPODIS-TROFIA GENERALIZADA.

Marcos M. Lima-Martínez. Pág: 16-28.

## **Trabajos Originales**

PROCALCITONINA PLASMÁTICA EN MUJERES OBESAS Y NO OBESAS CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS.

Jorly Mejia-Montilla, Melchor Álvarez-Mon, Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Joel Santos Bolívar, Nadia Reyna-Villasmil, Ismael Suarez-Torres y Alfonso Bravo-Henríquez. Pág: 29-37.

EFFECTIVIDAD DEL BYPASS GÁSTRICO SOBRE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y OBESIDAD, EXPERIENCIA GRUPO COLOMBIANO DE OBESIDAD.

Laura Giraldo M., Richard Buendia, Jenny Rivera Avendaño, Laura Oyaga, Alejandra Morales, Monica Zambrano, Adriana Alejo. Pág: 38-44.

## **Caso Clínico**

GINECOMASTIA DE ORIGEN MULTIFACTORIAL EN EL ADULTO MAYOR. REVISIÓN FISIOPATO-LÓGICA DE UN CASO.

Seilee Hung Huang, Jenny Rivera, Mary Carmen Barrios, Rebeca Silvestre, Roald Gómez-Pérez. Pág: 45-55.

## **Trabajo Especial**

MANUAL VENEZOLANO DE DIABETES GESTACIONAL.

Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela y Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Pág: 56-90.

---

**CONTENIDO.** Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(2): 93-163.

## **Editorial**

EL PAPEL DE LA ESPIRITUALIDAD EN LA RESTAURACIÓN DE LA SALUD.

Sonia E. Araujo Camacho, Ely M. Velázquez Maldonado. Pág: 93-95.

## **Revisiones**

SÍNDROME METABÓLICO EN EL SÍNDROME DE DOWN.

Francisco Cammarata-Scalisi, Sandra González, Francisco Álvarez-Nava. Pág: 96-106.

LA IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA.

Gloria Inés Martínez-Domínguez, Lina María Martínez-Sánchez, Johan Sebastián Lopera-Valle, Natalia Vargas-Grisales. Pág: 107-116.

### **Originales**

NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN UNA COMUNIDAD RURAL DEL MUNICIPIO SAN DIEGO, CARABOBO, VENEZUELA.

Susan Rojas, Marvin Querales, Julio Leonardo, Pedro Bastardo. Pág: 117-127.

HÁBITO DEPORTIVO: EFECTO EN LA APTITUD FÍSICO-MOTORA Y CARDIORESPIRATORIA EN ESCOLARES.

Alba Salas Paredes; Idameri Loreto Montaña; Arianne Pérez Narváez; Lenys Buena Salazar; Erick Canelón Vivas; Karen Cortés Matheus. Pág: 128-136.

### **Casos Clínicos**

CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES DE TIPO FOLICULAR EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Henri Pineda, Sara Brito, Eduardo Carrillo, Anderson Cepeda, Tanit Huérfano. Pág: 137-143.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA Y MIELOLIPOMA. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Gabriela Vélez, Liliana Fung, Franklin García, María Campos. Pág: 144-149.

Resúmenes presentados en el XVII Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo. "Dr. Anselmo Palacios". Caracas, abril 2016. Pág: 150-163.

---

## **CONTENIDO. Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(3): 166-229**

### **Editorial**

LA INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN HOY EN VENEZUELA.

Alejandro Gutiérrez S. Pág: 166-167.

### **Revisiones**

HIRSUTISMO: APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

Elsy M. Velázquez Maldonado. Pág: 168-178.

OPTIMIZANDO LA MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA CONSULTA.

Juan Pablo González-Rivas. Pág: 179-186.

### **Originales**

PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.

Melissa Fermín, Rita Pizzi, Liliana Fung, María Auxiliadora Curiel, Yohana Pérez, Indira Centeno, Alexander Mendoza. Pág: 187-195.

FACTORES ASOCIADOS A PUBERTAD PRECOZ CENTRAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL.

Natali González, María Angelina Lacruz-Rengel, Yajaira Briceño, Mariela Paoli. Pág: 196-204.

### **Casos Clínicos**

DISLIPIDEMIA MIXTA SEVERA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA: ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPEÚTICO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Miguel A. Aguirre, Carem Prieto, Seilee Hung Huang, Yajaira Briceño, Mariela Paoli. Pág: 205-216.

SÍNDROME DE MORQUIO COMO CAUSA INFRECUENTE DE TALLA BAJA DESPROPORCIONADA. ENFOQUE FISIOPATOLÓGICO, DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Seilee Hung, Gustavo Hernández, Yajaira Briceño, Rebeca Silvestre, Mary Carmen Barrios. Pág: 217-225.

# 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 250 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. Todos los trabajos deben incluir el resumen en inglés (Abstract).

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

**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.

**Elaboración de Tablas:** Deben ser autoexplicatorias, suplementar pero no duplicar el texto y presentarse en páginas separadas. 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. Se elaboran en blanco y negro y NO se deben aplicar efectos de sombra, 3D, plantillas predefinidas con color de Power Point o Word.

**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. Las figuras enviarlas en formato jpg o jpeg, si son descargadas de internet deben tener un resolución mayor a 300 dpp o dpi.

**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).

**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.

## PRESENTACIÓN Y ENVÍO

El trabajo debe ser enviado al Editor-Director por correo electrónico: [rvdeme@gmail.com](mailto: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 carta de presentación y que se incluyan especificaciones respecto a: 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 co-responsabilidad, 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.