

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 10 número 1: Febrero 2012 ISSN: 1690-3110



Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo
Depósito Legal: pp.200202ME1390



REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

ISSN:1690-310 Depósito Legal pp.200202ME1390

COMITÉ EDITOR

EDITORA DIRECTORA

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

EDITORA DE PRODUCCIÓN

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

EDITORES ASOCIADOS

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

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

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

SECRETARIA DE REDACCIÓN

Dra. Silvia Bellabarba. *Mérida-Venezuela*

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

EDITOR EMÉRITO

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

COMITÉ CONSULTIVO

Dr. Manuel Camejo

*Unidad Médico Quirúrgica Montalbán,
Caracas-Venezuela.*

Dr. Roberto Lanes

*Hospital de Clínicas,
Caracas-Venezuela.*

Dr. Diego Dávila

*Instituto Investigaciones Cardiovasculares,
ULA Mérida-Venezuela.*

Dra. Sonia Tucci

Universidad Oliver Pool, Liverpool-UK.

Dra. Belinda Hómez

*Universidad del Zulia,
Maracaibo-Venezuela.*

Dr. Francisco Alvarez Nava

*Universidad del Zulia,
Maracaibo-Venezuela.*

Dra. Ingrid Libman

*Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh,
PA, USA.*

JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2010-2012.

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

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

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

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

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

PROPÓSITO

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

INDIZACIÓN

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

CARACTERÍSTICAS

Periodicidad: Cuatrimestral

Título Abreviado: Rev Venez Endocrinol Metab

Dirección: electrónica: rvdeme@gmail.com

Dirección postal: Urb. Alto Chama, Av.2, Tierra Llana,

Qta. Arabella N°31. ZP 5101. Mérida-Venezuela

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

SUSCRIPCIÓN

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

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

EDICIÓN

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

Impresión: Producciones Editoriales CA. Mérida.

FINANCIAMIENTO

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



Volumen 10 - Número 1 - Febrero 2012

Contenido

Editorial

- VITAMINA D: MÁS ALLÁ DE SUS EFECTOS ESQUELÉTICOS.** 1
Lilia Uzcategui de Saughi

Revisiones

- ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL: PERFIL NEUROHORMONAL Y GEOMETRÍA VENTRICULAR IZQUIERDA.** 5
Diego F. Dávila-Spinetti, Jose H. Donis-Hernandez, Argenis Torres Morales, Alexandra Escalona, Linda Ferrer Gonzalez, Keyla Jiménez, Edwin Ortega Rojas, Jenny A. Rodríguez, Francisco Sanchez, Dayana E. Stojakovic Santander
- SÍNDROME METABÓLICO ¿QUEDA ESPACIO PARA ESTE CONCEPTO?** 10
Juan Pablo González Rivas

Trabajos Originales

- ESTRATIFICACIÓN SOCIOECONÓMICA, ESTADO NUTRICIONAL Y LÍPIDOS PLASMÁTICOS EN ESCOLARES VENEZOLANOS.** 28
Nelina Ruiz, Virgilio Bosch, Virginia Rodriguez, Milagros Espinoza

Trabajos Especiales

- MANEJO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: PROTOCOLO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES** 35
Miguel Aguirre, Marcos M. Lima, Marjorie Villalobos, Mayela Guillén, Yajaira Briceño, Mariela Paoli, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

- Instrucciones a los Autores** 46

Contents

Editorial

- VITAMIN D: BEYOND THE SKELETAL EFFECTS** 1
Lilia Uzcategui de Saughi

Review

- THERAPEUTIC STRATEGIES FOR THE PATIENT WITH ESSENTIAL
HYPERTENSION: NEUROHORMONAL PROFILE AND LEFT
VENTRICULAR GEOMETRY** 5
Diego F. Dávila-Spinetti, Jose H. Donis-Hernandez, Argenis Torres Morales,
Alexandra Escalona, Linda Ferrer Gonzalez, Keyla Jiménez, Edwin Ortega Rojas,
Jenny A. Rodríguez, Francisco Sanchez, Dayana E. Stojakovic Santander

- METABOLIC SYNDROME. IS THERE A PLACE FOR THIS CONCEPT?** 10
Juan Pablo González Rivas

Original Papers

- SOCIOECONOMIC STRATIFICATION, NUTRITIONAL STATUS AND
PLASMATIC LIPIDS IN VENEZUELAN SCHOOLCHILDREN.** 28
Nelina Ruiz, Virgilio Bosch, Virginia Rodriguez, Milagros Espinoza

Special Papers

- MANAGEMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN AND
ADOLESCENTS: PROTOCOL FROM THE ENDOCRINOLOGY SERVICE,
UNIVERSITY HOSPITAL OF THE ANDES** 35

- Information for Authors** 46

VITAMINA D: MÁS ALLÁ DE SUS EFECTOS ESQUELÉTICOS.

Lilia Uzcatogui de Saughi

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(1): 1-4

En los últimos años la importancia de la vitamina D en el ser humano se ha ampliado; anteriormente se la consideró como un nutriente esencial de la dieta involucrado en el metabolismo del calcio y el fósforo, hoy en día es un sistema hormonal esteroideo complejo, que participa en procesos autocrinos, paracrinos y endocrinos variados, no solo relacionados con el metabolismo muscular esquelético. Está involucrada en la función del páncreas y del músculo liso, en el control y liberación de citocinas que participan en la modulación del sistema inmune, en la proliferación, maduración y diferenciación celular^{1,2}. Múltiples evidencias muestran su relación con los procesos de envejecimiento y en la etiopatogenia de síndromes geriátricos como la sarcopenia, las fracturas y las caídas; de allí su recomendación en la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Este cúmulo de evidencias sugiere el importante papel que juega en el envejecimiento, por lo que la mayoría de las sociedades científicas, fundaciones y agencias recomiendan el empleo de calcio y vitamina D solos o asociados a otros fármacos osteoactivos²⁻⁴.

La forma más importante de su aporte al organismo es mediante la síntesis en la piel por exposición al sol; los rayos ultravioleta (UVB 290-315 nm) fotoisomerizan a la provitamina D en vitamina D₃ o colecalciferol, la cual aporta el 60-85% de la vitamina D. La otra fuente alternativa es la dieta, especialmente el aceite de hígado de bacalao, pescado, huevo y alimentos fortificados en forma de ergocalciferol (vitamina D₂), que aportan el 15-40%³. Ambos precursores son hidroxilados en el hígado a 25(OH)D o calcidiol y subsecuentemente en el riñón a 1,25(OH)₂D o calcitriol. Las enfermedades hepáticas y renales crónicas alteran este proceso³. Una exposición de cerca del 5% de la superficie corporal (cara, cuello y manos) durante 5 minutos, de dos a tres veces por semana, hacia el mediodía, provee de una síntesis cutánea de aproximadamente 430 UI/diarias de vitamina D, que vienen a satisfacer la ingesta recomendada diaria de vitamina D en los jóvenes adultos. Para lograr niveles adecuados se requiere una ingesta diaria de suplementos orales de vitamina D en todos los niños y adultos; hasta

los 50 años debe ser de 200 UI de vitamina D por día, adultos de 51 a 70 años dosis de 400 UI por día, en mayores de 71 años 600 UI por día, y en mujeres posmenopáusicas, en personas obesas, con mala absorción de grasas o que presenten otros factores de riesgo, pueden ser necesarios suplementos de al menos 800 a 1000 UI de vitamina D⁴⁻⁵. La producción cutánea de vitamina D originada de la exposición a los rayos ultravioleta, varía con algunos factores como el tiempo pasado al aire libre, el nivel de pigmentación de la piel, la estación, la latitud, la cobertura de nubes, la contaminación del aire, la masa corporal, la edad, y la cantidad de piel expuesta. Por lo tanto, podría ser demasiado simplista recomendar un período de tiempo universal de exposición, para una adecuada síntesis de vitamina D, sin tener en cuenta todas estas variables y los efectos negativos de la radiación ultravioleta, por lo que se considera que la suplementación oral es eficaz para aumentar la circulación de vitamina D de forma fiable, a través de una adecuada ingesta de alimentos naturalmente ricos en vitamina D, alimentos o bebidas fortificadas con vitamina D, y/o suplementos de vitamina D¹⁸.

Es complicado determinar la cantidad de vitamina D que se requiere, porque las necesidades diarias se cubren en parte con la exposición a los rayos del sol y nunca se ha cuantificado debidamente la producción total del organismo a partir de esta fuente. Sin embargo, la definición de las necesidades de vitamina D se basa así mismo en la determinación del nivel sérico de 25(OH)D, el cual constituye la determinación metabólica más importante de la vitamina D₃, que se correlaciona bien con su producción cutánea. El problema existente radica en que los valores de normalidad de la mayoría de los laboratorios, no discriminan adecuadamente la deficiencia o insuficiencia. Aunque no hay consenso sobre cuál es el nivel óptimo, se recomienda una concentración mínima de 30 ng/mL (75 nmol/L), que no induzcan una elevación de PTH sérica^{1,4,5}. La forma activa de vitamina D es el metabolito 1,25(OH)₂D que se une al receptor nuclear esteroideo (VDR) y regula la expresión de más de 200 genes. Su función principal es estimular la absorción intestinal de calcio y fósforo y mantener la homeostasis del metabolismo óseo. La vitamina D estimula la

Artículo recibido en: Octubre 2011. **Aceptado para publicación en:** Diciembre 2011.

Dirigir correspondencia a: Lilia Uzcatogui de Saughi. **E-mail:** uzcatoguilr@hotmail.com

resorción ósea, aumenta la calcemia, favorece la mineralización ósea, y junto con la paratohormona (PTH), es responsable del mantenimiento de las concentraciones normales del calcio. Las enfermedades clásicas asociadas a deficiencia de vitamina D son el raquitismo, osteomalacia y osteoporosis asociada al envejecimiento. Un nivel inferior a 30 ng/mL cursa con un descenso significativo de la absorción intestinal de calcio y se asocia a un incremento de la PTH⁶. En el estudio Women Health Initiative (WHI), realizado en mujeres mayores de 60 años tratadas con suplementos de calcio y vitamina D, se demostró, al cabo de 7 años de seguimiento, que los niveles de 25(OH)D superiores a 26 ng/mL redujeron el riesgo de fractura por osteoporosis hasta en un 29%. Los estudios clínicos controlados han demostrado que un aporte adecuado de calcio y vitamina D reduce el riesgo de fractura⁷. Las Guías Clínicas para la Prevención y el Tratamiento de la Osteoporosis de la NOF (National Osteoporosis Foundation) y la National Academy of Sciences (NAS) recomiendan asegurar el aporte de 1.200 mg de calcio elemental al día en mujeres y hombres mayores de 50 años, además de 800 a 1.000 UI de vitamina D. Así, debido a la evidencia científica de su papel fundamental en la absorción del calcio, salud ósea, equilibrio, fuerza muscular y reducción del riesgo de las caídas, se deben lograr y mantener concentraciones mayores de 30 ng/mL (75nmol/L) de 25(OH)D⁸.

En los últimos años han sido reconocidos los efectos no clásicos de la vitamina D^{4,9}; la 1,25(OH)₂D favorece la secreción de insulina por vía no genómica; así mismo, la calbindina puede proteger a las células beta de la destrucción celular mediada por citoquinas. En paciente debutantes de diabetes tipo 1 (DM-1) se encuentran niveles bajos de 25(OH)D, comparado con controles sanos. Por otra parte, la prevalencia de hipovitaminosis D es más alta en mujeres con diabetes tipo 2 (DM-2). Estudios observacionales han sugerido que la deficiencia de vitamina D contribuye al incremento del riesgo de DM-2¹⁰ y otros la asocian con un aumento de la resistencia a la insulina y la aparición del síndrome metabólico¹¹.

La deficiencia de vitamina D juega un papel importante en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes. Se ha demostrado que la vitamina D es crítica para obtener una adecuada respuesta inmune innata y para modular los mecanismos de la inmunidad adquirida, disminuyendo así el riesgo de infecciones y enfermedades autoinmunes. Estimula la diferenciación de monocitos-macrófagos, células presentadoras de antígenos, células dendríticas y linfocitos. Promueve el desarrollo de linfocitos T supresores y disminuye la actividad de los linfocitos T inflamatorios, favoreciendo la tolerancia

inmunológica^{4,9}. Los estudios sobre la interacción entre la vitamina D y el sistema inmunológico han revelado efectos potentes de la vitamina D sobre células T y células B en la inmunidad adaptativa, sin embargo en los últimos 5 años, los estudios se han centrado en conocer la capacidad de la vitamina D para promover la respuesta innata antimicrobiana¹². Se ha demostrado que el reconocimiento de ciertos patógenos, es mediado por el VDR y la señalización es un evento clave asociado con la infección. La vitamina D, actuando de forma intracrina, es capaz de inducir la expresión de las proteínas antibacterianas, mejorando el entorno celular. El efecto neto de estas acciones es apoyar el incremento de la muerte bacteriana en una variedad de tipos celulares.

La eficacia de tal respuesta es altamente dependiente de la disponibilidad circulante de 25(OH)D para la conversión intracrina a 1,25(OH)₂D por la enzima 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilasa^{12,13}. Estudios epidemiológicos, han relacionado los cambios estacionales de la incidencia de la gripe con las variaciones estacionales en las concentraciones séricas de 25(OH)D, lo que subraya el papel potencial de vitamina D en la lucha contra infecciones del tracto respiratorio superior. El conocimiento de los sistemas moleculares y celulares asociados con la respuesta a los antibacterianos y el nivel de vitamina D en diferentes tejidos, y las posibles consecuencias de tal respuesta para la prevención y el tratamiento de trastornos inmunitarios en humanos, es de crucial importancia¹². La vitamina D es una de las hormonas más potentes en la regulación del crecimiento celular. La 1,25(OH)₂D inhibe la proliferación e induce la diferenciación de células normales⁴⁻⁹. Los mecanismos del efecto anticáncer de la vitamina D están en estudio. En células de cáncer de mama cultivadas con adipocitos, el calcitriol inhibe los niveles del ARNm de la aromatasas, y también los de prostaglandina, que estimula la aromatasas. Este efecto es tejido-específico, ya que no se altera la expresión de la aromatasas ovárica. Esto podría tener aplicación en terapéutica, ya que la combinación de calcitriol con tres tipos de inhibidores de la aromatasas tuvo efectos inhibitorios sobre el crecimiento de células de cáncer de mama. En otros tipos de cáncer el calcitriol ha demostrado capacidad para inducir apoptosis, inhibir la angiogénesis y la invasión tumoral. Parte de esos efectos inhibitorios se realizan vía VDR; muchas células endoteliales vasculares expresan el receptor^{4,13}. La evidencia epidemiológica apoya la importancia de las concentraciones adecuadas de vitamina D para la prevención del cáncer. Niveles de vitamina D por debajo de 20 ng/mL se asocian con un 30-50% de incremento de riesgo de cáncer de colon, próstata y mama^{4,9,13}. Estudios experimentales demuestran un efecto positivo del tratamiento con 1,25(OH)₂D o análogos en ciertos tipos de cáncer, aunque se

requieren mayores investigaciones en humanos^{22,23}. Algunos efectos de la vitamina D también se han observado sobre la actividad muscular. Se han propuesto efectos genómicos y no genómicos que mejoran la potencia muscular, asociado a una mejor resistencia ósea, lo cual disminuye el riesgo de caídas, y reduce el riesgo de fracturas. La biopsia muscular de individuos con deficiencia de vitamina D, revela atrofia de las fibras contráctiles rápidas (tipo II). Como las fibras de tipo II son las primeras en ser reclutadas para no caer, la atrofia de éstas, por deficiencia de Vitamina D, puede explicar el aumento en el riesgo de caídas^{4,13}. Un reciente metaanálisis realizado sobre 18 ensayos clínicos aleatorizados para valorar la suplementación de vitamina D y el riesgo de muerte, muestra una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad por cualquier causa del 7%, y en los estudios con intervención menor a 3 años, una reducción del 8%, en comparación con placebo¹⁴. Niveles séricos deficientes o insuficientes de 25(OH)D se han documentado en pacientes con infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad cardiovascular y la enfermedad arterial periférica. El mecanismo potencial sugiere que la vitamina D afecta la presión arterial; los datos experimentales y clínicos han encontrado que la deficiencia de vitamina D promueve directamente el desarrollo de la hipertensión, mientras que la suplementación de vitamina D ha dado lugar a reducciones en la presión sanguínea. Una mayor concentración de vitamina D se asocia con una menor calcificación vascular confiriéndole un potencial efecto cardioprotector a los análogos de vitamina D en la insuficiencia cardíaca¹³⁻¹⁷. Por otra parte, el calcitriol afectaría el metabolismo lipídico manteniendo bajos niveles de apolipoproteína A-1 o afectando indirectamente el recambio del colesterol HDL, o a través de mecanismos inmunológicos protectores de la vasculatura. En jóvenes, los estudios longitudinales han demostrado una asociación significativa entre los niveles de la vitamina D y los factores de riesgo cardiovascular, sugiriendo que la repleción con vitamina D tiene el potencial de mejorar el perfil de riesgo cardiovascular durante la infancia y la adolescencia y disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en la edad adulta¹⁸.

Hay evidencias que sugieren un rol importante de la vitamina D en el desarrollo y la función del cerebro, incluyendo la neuroprotección. Se han descrito altas concentraciones de alfa 1 hidroxilasa y receptores de vitamina D en el hipotálamo y la sustancia nigra, pudiendo estar relacionadas con los efectos de la vitamina en el estado de ánimo y la sensación de bienestar. La neuroprotección podría ser ejercida a través de la inmunomodulación, la regulación del calcio neuronal, los mecanismos antioxidantes, la mejoría de la conducción nerviosa

y de la desintoxicación. En adultos mayores la deficiencia de vitamina D se asocia a un peor rendimiento y bajo estado de ánimo, sugiriendo una posible asociación entre concentración de vitamina D y función cognitiva en adultos mayores^{19,20}.

Este cúmulo de evidencias permite enfatizar la necesidad de optimizar los niveles séricos de vitamina D necesarios para una salud óptima. Es prioritario abrir un debate sobre la necesidad de la cuantificación sistemática de la 25(OH)D, dosis y forma de administración y población diana¹⁻¹⁴. Bajos niveles de vitamina D contribuyen a una multitud de enfermedades, y la suplementación puede corregir tanto la deficiencia como la insuficiencia, salvo algunas excepciones tales como malabsorción gastrointestinal, estados de resistencia a vitamina D hipofosfatémico o insuficiencia renal crónica^{4,16,18,21}. La aplicación terapéutica de calcitriol está limitada por su proclividad predecible para inducir hipercalcemia e hipercalcemia; la llegada de nuevas indicaciones terapéuticas ha generado intensa actividad en las empresas farmacéuticas para desarrollar análogos de vitamina D con un mayor índice terapéutico, lo que significa maximizar la actividad deseada²².

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
2. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics & Molecular Biology* 2006; 92: 4-8.
3. Holich FM. Vitamin deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
4. Bickle Daniel. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26-34.
5. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, wson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:18-28.
6. Martin H de Borst, Rudolf A de Boer, Stolk P, Ronald, Slaets P, Joris, HR Wolffenbuttel, Bruce; Navis, Gerjan. Vitamin D Deficiency: Universal Risk Factor for Multifactorial Diseases? *Current Drug Targets*, 2011;12: 97-106.
7. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings S R, Jackson, R.D, LaCroix A.Z, LeBoff M, Lewis C.E, McGowan, Joan, Neuner Joan, Pettinger, M, Stefanick, M, Wactawski-Wende J, Watts N.B, For the Women's Health Initiative Investigators for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density the Women health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-1738.

8. Clinician's Guide to Prevention at Treatment Osteoporosis. Washington, DC: Developed by the National Osteoporosis Foundation. 2008.
9. Christakos Sylvia and DeLuca Hector F. Minireview: Vitamin D: Is There a Role in Extraskelletal Health? *Endocrinology* 2011; 152: 2930-2936.
10. Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:185-197.
11. Chiu KC, Chu A, go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Nutr* 2004; 79: 820-825.
12. Hewison, M. *Nat. Rev. Antibacterial effects of vitamin D.* *Endocrinol*, 2011;7: 337-345.
13. Costanzo Pablo, Salerni, Helena. Hipovitaminosis D: afectaciones no clásicas. *RAEM*, 2009; 46:3-23.
14. Autier PH, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-1737.
15. Meems LMG, Van der Harts P, Van Gilst WH, De Boer RA. Vitamin D biology in heart failure: molecular mechanisms and systematic review. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 29-41.
16. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in Atherosclerosis, Vascular Disease, and Endothelial Function. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 54-60.
17. John H. Lee, James H. O'Keefe, David Bell, Donald D. Hensrud, Michael F. Holick, Vitamin D Deficiency An Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? *J Am Coll Cardiol*, 2008;52:1949-1956.
18. Jared Reis P, von Mühlen Denise, Miller Edgar R, Michos Erin D, Appel Lawrence J. Vitamin D status and Cardiometabolic Risk Factors in the United States Adolescent Population. *Pediatrics* 2009;124:e371-e379.
19. Oudshoorn C, Mattace-Raso FU, Van der Velde N, Colin EM, Van der Cammen TJ. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25:539-543.
20. Przybelski RJ, Binkley NC. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. *Arch Biochem Biophys.* 2007; 460:202-205.
21. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18-28.
22. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *Canadian Medical Association*, 2010; 182:1315-1319.
23. Weyts FA, Dhawan P, Zhang X, Novel Gemini analogs of $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D(3) with enhanced transcriptional activity. *Biochem Pharmacol* 2004;67:1327-1336.

REVISIONES

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL: PERFIL NEUROHORMONAL Y GEOMETRÍA VENTRICULAR IZQUIERDA.

Diego F. Dávila-Spinetti, Jose H. Donis-Hernandez, Argenis Torres Morales, Alexandra Escalona, Linda Ferrer Gonzalez, Keyla Jiménez, Edwin Ortega Rojas, Jenny A. Rodríguez, Francisco Sanchez, Dayana E. Stojakovic Santander.

Instituto de Investigaciones Cardiovasculares. Departamento de Fisiopatología. Escuela de Medicina. Universidad de Los Andes. Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(1): 5-19

RESUMEN

La geometría ventricular izquierda, determinada por ecocardiografía bidimensional, proporciona de manera indirecta información sobre el perfil hemodinámico y neurohormonal del paciente hipertenso. En dos estudios pilotos, llevados a cabo en el Instituto de Investigaciones Cardiovasculares de la Universidad de Los Andes hemos utilizado al patrón geométrico como guía para orientar el tratamiento farmacológico del paciente hipertenso. La correspondencia de la estrategia farmacológica con el mecanismo neurohormonal, responsable de la hipertensión arterial, permite un control de la presión arterial con menor número de medicamentos y reduce la incidencia de efectos colaterales y complicaciones. Más aún, el proceso de remodelación cardiaca puede ser influenciado favorable o desfavorablemente, si la estrategia terapéutica empleada se corresponde o no con el mecanismo neurohormonal subyacente. El proceso de remodelación cardiaca, en la transición hacia los dos fenotipos de insuficiencia cardiaca congestiva, se caracteriza por modificaciones opuestas de la geometría y función ventricular. Los pacientes que evolucionan hacia la insuficiencia cardiaca sistólica experimentan una progresiva dilatación de las cavidades cardiacas izquierdas y disminución de la función sistólica. Por el contrario, en los pacientes que evolucionan hacia la insuficiencia cardiaca diastólica, el tamaño de las cavidades cardiacas se reduce y la relajación ventricular se altera.

Palabras clave: Ecocardiografía; Geometría ventricular; Remodelación cardiaca; Sistema nervioso simpático. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Insuficiencia cardiaca sistólica. Insuficiencia cardiaca diastólica.

ABSTRACT

The neurohormonal and hemodynamic profiles, of uncomplicated hypertensive patients, can be inferred from the left ventricular geometric pattern. We have used the left ventricular geometric pattern to guide the pharmacological treatment of hypertensive patients. Blood pressure control can be achieved with less medications and complications and adverse effects are reduced with a therapeutic strategy aimed at the underlying neurohormonal and hemodynamic profiles. On the contrary, cardiac remodelling is unfavorably influenced by a therapeutic strategy unmatched to the underlying responsible mechanisms. During transition to the two phenotypes of congestive heart failure, cardiac remodelling evolves in opposite directions. Thus, patients with systolic heart failure undergo progressive ventricular dilatation with thinning of its walls, whereas, diastolic heart failure patients are characterized by shrinking of their left ventricular cavities with increasing relative wall thickness.

Key Words: Ecocardiography; Ventricular geometry; Cardiac remodelling; Sympathetic nervous system; Renin-angiotensin-aldosterone system; Systolic heart failure; Diastolic heart failure.

El proceso de remodelación cardiaca del paciente con hipertensión arterial esencial, evaluado mediante ecocardiografía bidimensional, no es homogéneo. Contrariamente al conocimiento convencional, en la actualidad se describen cuatro patrones geométricos de adaptación morfológica

Artículo recibido en: Agosto 2011. **Aceptado para publicación en:** Octubre 2011.

Dirigir correspondencia a: Dr. Diego F. Dávila-Spinetti. **E-mail:** diegod@ula.ve

del corazón a la hipertensión arterial. La hipertrofia ventricular concéntrica y la hipertrofia ventricular excéntrica representan los extremos opuestos del espectro de adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial. El primero se caracteriza por tener una forma geométrica elíptica, con un perfil hemodinámico de gasto cardiaco normal y resistencias vasculares periféricas elevadas. Del punto de vista neurohormonal, los niveles plasmáticos de renina y de los péptidos natriuréticos se encuentran igualmente elevados. Por el contrario, el ventrículo izquierdo de los pacientes hipertensos con hipertrofia excéntrica muestra una tendencia a la esfericidad. El gasto cardiaco está aumentado y las resistencias vasculares periféricas son menores que las de sujetos controles. Los niveles de renina plasmática están disminuidos y la actividad del sistema nervioso simpático está incrementada. A estas marcadas diferencias morfológicas, hemodinámicas y neurohormonales, se añaden las características igualmente contrarias del intersticio miocárdico. Entre estos dos extremos del espectro adaptativo se encuentran, el patrón de geometría ventricular normal y el de remodelado ventricular concéntrico. Con base a estos importantes aspectos del proceso de remodelación cardiaca del paciente hipertenso, nos proponemos: 1. Analizar investigaciones clínicas recientes que permiten proponer, a la ecocardiografía bidimensional, como herramienta útil para el diseño de estrategias terapéuticas dirigidas a contrarrestar el mecanismo responsable de la hipertensión arterial e influir favorablemente sobre el proceso de remodelación cardiaca. 2. De acuerdo con la historia natural del proceso de remodelación cardiaca discutiremos posibles explicaciones para la transición de la hipertensión arterial esencial y de la cardiopatía hipertensiva, a la insuficiencia cardiaca sistólica y diastólica⁽¹⁻³⁾.

I. LA ECOCARDIOGRAFIA BI-DIMENSIONAL COMO GUÍA PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL.

A. Remodelación cardiaca y geometría ventricular izquierda en la hipertensión arterial esencial.

La adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial fue caracterizada, de acuerdo con el espesor relativo de la pared ventricular y la masa ventricular índice, por Simone y cols.⁴ y Ganau y cols.⁵ en los años 80 y 90 respectivamente. Contrariamente al conocimiento establecido en la literatura médica, la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo no es ni el más frecuente ni tampoco el único patrón de hipertrofia ventricular.

Los pacientes hipertensos esenciales no complicados presentan cuatro patrones geométricos de adaptación morfológica. Cincuenta y dos por ciento de los pacientes tienen valores normales (Geometría normal). En trece por ciento, la masa ventricular índice se encuentra normal, pero el grosor relativo de la pared está aumentado (Remodelado concéntrico). Ocho por ciento de los pacientes tienen aumentados ambos valores (Hipertrofia concéntrica). Por el contrario, una disminución del espesor relativo, con aumento de la masa ventricular a expensas del tamaño de la cavidad ventricular, caracteriza el 27 % restante^{4,5} (Hipertrofia excéntrica) (**Figura 1**).

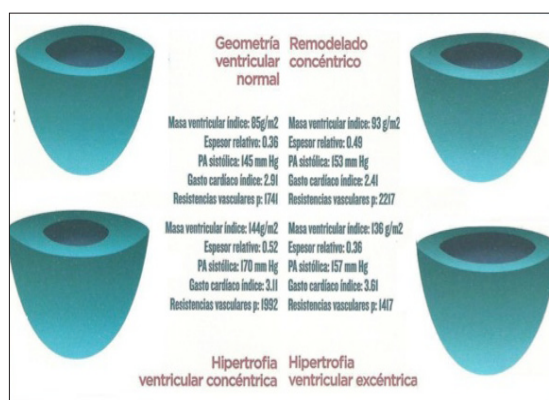


Figura 1. Patrones de hipertrofia ventricular izquierda. Reproducido del Journal of the American Collage of Cardiology, 19, Ganau, A. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and cardiac remodeling in essential hypertension, Páginas 1550-1558. Copyright (1992), con autorización del American College of Cardiology Foundation.

B. Geometría ventricular, gasto cardiaco y resistencias vasculares periféricas.

El perfil hemodinámico de los pacientes hipertensos esenciales no tratados, con diferentes patrones de hipertrofia ventricular izquierda, ha sido estudiado mediante ecocardiografía bidimensional y eco-doppler⁵⁻⁸. En conjunto, estas investigaciones clínicas han puesto de manifiesto la estrecha relación que existe entre el tipo de sobrecarga hemodinámica y un determinado patrón de hipertrofia ventricular izquierda. En contraposición a los pacientes con hipertrofia ventricular concéntrica y con remodelado concéntrico, los pacientes con hipertrofia ventricular excéntrica se caracterizan por tener el mayor diámetro ventricular diastólico, aumento del gasto cardiaco y resistencias vasculares periféricas disminuidas. La forma geométrica del ventrículo izquierdo, determinada por el índice de esfericidad, está directamente relacionada con el volumen latido^{5,6}. En efecto, los pacientes con hipertrofia excéntrica mostraron la mayor tendencia a la esfericidad de sus cavidades ventriculares izquierdas y el mayor volumen latido; mientras que, los pacientes con remodelado concéntrico tenían el menor volumen latido y la mayor tendencia a

la forma elíptica de sus cavidades ventriculares izquierdas (**Figura 2**).

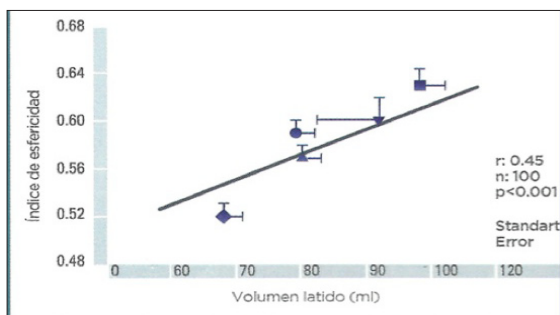


Figura 2. Volumen latido y forma geométrica de la cavidad ventricular izquierda en pacientes hipertensos. ▲ Geometría normal ♦ Remodelado concéntrico ▼ Hipertrofia concéntrica ■ Hipertrofia excéntrica. RVP = Resistencia vascular periférica. Reproducido del Journal of the American Collage of Cardiology, 19, Ganau, A. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and cardiac remodeling in essential hypertension, Páginas 1550-1558. Copyright (1992), con autorización del American College of Cardiology Foundation.

Los investigadores responsables de este estudio consideraron que el patrón de adaptación morfológica del ventrículo izquierdo es, en parte, condicionado por el tipo de sobrecarga hemodinámica (Sobrecarga de volumen vs sobrecarga de presión). En este sentido, Schneider y cols.⁷ evaluaron la participación del volumen sanguíneo en la adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial esencial. Con este fin, compararon a pacientes hipertensos con presiones diastólicas menores de 90 mm Hg y pacientes con presiones diastólicas mayores de 95 mm Hg, con individuos normotensos. Los primeros eran más jóvenes y su perfil hemodinámico mostró un gasto cardíaco aumentado, resistencias vasculares periféricas disminuidas y un incremento selectivo del volumen sanguíneo central o torácico. En estos pacientes, se encontró un patrón de hipertrofia ventricular excéntrica, muy probablemente debido a la redistribución centripeta del volumen sanguíneo⁶. Por el contrario, los pacientes con hipertensión arterial mas severa (Presiones diastólicas >95 mm Hg) tenían un gasto cardíaco normal y aumento de las resistencias vasculares periféricas. Todas estas investigaciones clínicas son congruentes en destacar la heterogeneidad anatómica y funcional de la adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial esencial^{8,9}.

C. Geometría ventricular y activación neurohormonal.

El sistema nervioso simpático ha sido exhaustivamente estudiado en los pacientes con hipertensión arterial esencial¹⁰⁻¹⁷. Estudios comparativos de los niveles plasmáticos de norepinefrina, de pacientes hipertensos y controles

normotensos llevados a cabo en los años setenta y ochenta, mostraron diferencias estadísticamente significativas en aproximadamente una tercera parte de los pacientes estudiados^{14,15}. Sin embargo, muy pocos estudios han analizado la actividad del sistema nervioso simpático, en el contexto de la adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial esencial^{16,17}. En pacientes de origen asiático, los niveles de norepinefrina plasmática de los pacientes con hipertrofia excéntrica fueron significativamente mayores que los de los pacientes con patrones de hipertrofia ventricular concéntrica, remodelado concéntrico y geometría ventricular normal¹⁶. Más aun, la densidad de los receptores beta-adrenérgicos se encontró disminuida y el contenido intracelular de AMP cíclico aumentado, en los linfocitos circulantes de los pacientes con hipertrofia ventricular excéntrica. No obstante, otros investigadores han reportado una correlación negativa entre los diámetros diastólicos de pacientes hipertensos y los niveles de norepinefrina sérica¹⁷.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), de los pacientes con hipertensión arterial esencial, también ha sido objeto de numerosos estudios clínicos¹⁸⁻²⁵. Las investigaciones pioneras de Laragh y cols.²², sobre los niveles de renina plasmática de los pacientes hipertensos esenciales, abrieron una nueva era para el tratamiento de esta afección. Los pacientes hipertensos fueron clasificados como normorreninémicos, hiporreninémicos e hiperreninémicos y las respuestas terapéuticas a ciertos grupos de medicamentos, como los bloqueadores beta-adrenérgicos, diuréticos tiazídicos y antagonistas de la aldosterona, resultaron dependientes de los niveles de renina plasmática^{23,24}. De esta manera, las investigaciones de Laragh dieron lugar a la hipótesis, aun vigente, que postuló a la hipertensión arterial esencial como renina-dependiente (Niveles de renina mayores de 0,65 ng/ml) o hipertensión arterial esencial volumen-dependiente (Niveles de renina plasmática menores de 0,65 ng/ml)²⁴.

Al igual que el sistema nervioso simpático, el SRAA ha recibido muy poca atención, en el contexto de la adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial esencial²⁵⁻²⁷. Investigaciones clínicas llevadas a cabo en países de Europa occidental y Asia mostraron que, comparados a pacientes con geometría normal y con otros patrones de hipertrofia ventricular; los pacientes con hipertrofia ventricular concéntrica tenían los valores mas elevados de renina plasmática²⁶. Por el contrario, los pacientes con patrones de hipertrofia excéntrica tenían los valores de renina más bajos²⁷. Los niveles de aldosterona sérica también se encontraron elevados en pacientes con este mismo patrón de hipertrofia

ventricular izquierda excéntrica²⁸. En relación con la actividad de los péptidos natriuréticos, la presencia de hipertrofia concéntrica estuvo asociada a mayores niveles del péptido cerebral y auricular²⁹.

D. Geometría ventricular y tratamiento farmacológico del paciente hipertenso esencial.

El tratamiento farmacológico tiene efectos favorables sobre el proceso de remodelación ventricular izquierda. Sin embargo, los estudios clínicos que han evaluado estos efectos, en el contexto de la geometría ventricular izquierda, son escasos. El estudio LIFE analizó los cambios provocados por estrategias terapéuticas, basadas en Atenolol o Losartan, más tiazidas, inhibidores de la enzima convertidora y bloqueadores de los canales del calcio, sobre la geometría ventricular izquierda en un seguimiento a uno y cuatro años^{30,31}. Al comienzo del estudio, los patrones geométricos predominantes fueron la hipertrofia ventricular concéntrica y la hipertrofia ventricular excéntrica. El patrón de geometría normal y el remodelado concéntrico estuvieron presentes solamente en 20 y 7 % de los pacientes respectivamente (**Figura 3**). Al

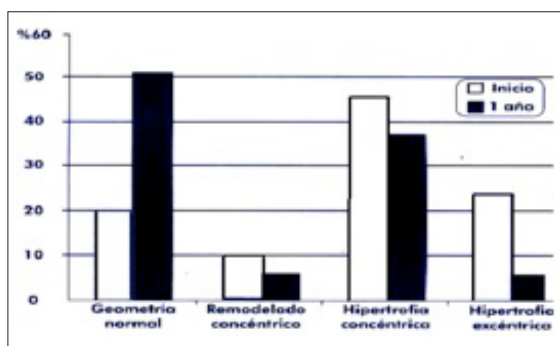


Figura 3. Modificaciones de la forma geométrica del ventrículo izquierdo después de un año de tratamiento antihipertensivo. Reproducido del Journal of the American College of Cardiology, 19, Ganau, A. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and cardiac remodeling in essential hypertension, Páginas 1550-1558. Copyright (1992), con autorización del American College of Cardiology Foundation.

primer año de iniciado el tratamiento, la prevalencia de geometría normal aumento de 20 a 51 % y la de hipertrofia concéntrica disminuyo de 24 a 6 %. Es necesario destacar que, el 34 % de los pacientes con éste último patrón geométrico, el 11 % con remodelado concéntrico y el 12 % de aquellos que tenían geometría normal, evolucionaron a hipertrofia excéntrica. Más aun, el 55 % de los pacientes quienes desde el inicio del estudio eran excéntricos, no experimentaron modificación alguna (**Tabla I**). Por consiguiente, este patrón además de ser refractario al tratamiento, se convirtió en una vía final común para los otros patrones. A los cuatro años de seguimiento, en pacientes hipertensos ahora de mayor edad, el porcentaje de pacientes con

hipertrofia concéntrica disminuyo, mientras que los pacientes con el patrón excéntrico no mostraron modificaciones importantes. El estudio VIPE con Candesartan reportó resultados similares³². En conjunto, los tres estudios prospectivos confirman los efectos favorables de los antagonistas de la angiotensina II sobre el patrón concéntrico. Por el contrario, el patrón excéntrico no parece haberse beneficiado de ninguna de las estrategias

Tabla I. Prevalencia de los patrones de hipertrofia ventricular después de un año de tratamiento.

Cambio porcentual	1 año			
	Geometría normal	Remodelado concéntrico	Hipertrofia excéntrica	Hipertrofia concéntrica
Patrón al comienzo del tratamiento				
Geometría normal	79,4	7,3	12,1	1,2
Remodelado concéntrico	72,8	14,8	11,1	1,2
Hipertrofia concéntrica	39,5	10,0	34,0	16,5
Hipertrofia excéntrica	39,7	2,1	55,1	3,1

Reproducido y modificado de American Heart Journal 144. Watchell K., y cols. Change in left ventricular geometry pattern after one year of antihypertensive treatment: The losartan intervention for end point reduction in hypertension (LIFE) study, pages 1057-1064, Copyright (2002) con autorización de Elsevier.

empleadas. En los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios sobre el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial esencial. Estas investigaciones clínicas han comparado, los efectos de diferentes grupos de medicamentos, sobre la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria y de otras complicaciones vasculares de la hipertensión arterial esencial^{24,33,34}. El diseño experimental de la gran mayoría de estas investigaciones clínicas, sobre el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial esencial, no ha tomado en cuenta el aspecto fundamental de la fisiopatología del paciente hipertenso, ya discutido: La población de pacientes hipertensos es heterogénea en lo que respecta a la adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial y en cuanto a los mecanismos responsables de la misma^{1-3,24}. Esta heterogeneidad podría explicar, en parte, la variabilidad en las respuestas terapéuticas de los pacientes hipertensos esenciales, a los diferentes regimenes terapéuticos³⁵⁻³⁸.

Investigaciones recientes han documentado que, factores como la edad³⁵, la raza³⁶ y en particular el grado de activación del SRAA^{37,38}, son determinantes de la magnitud y sentido de la respuesta a los diferentes regimenes terapéuticos actualmente disponibles. Con la intención de minimizar, tanto la heterogeneidad de los mecanismos responsables de

la hipertensión arterial así como la variabilidad de las mismas; se ha propuesto que el tratamiento sea dirigido por los niveles plasmáticos de renina³⁹. De esta manera, el tratamiento se haría más racional, efectivo y con un menor número de medicamentos. Frente a esta interesante propuesta, nosotros nos preguntamos ¿Que hacer si no es posible, por razones logísticas y de costo, determinar el grado de activación del SRAA? Una alternativa sería utilizar a la adaptación morfológica del corazón, determinada por ecocardiografía bidimensional, como una herramienta para dirigir el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial esencial no complicada^{1,2,40}. El análisis de los perfiles hemodinámicos y neurohormonales de pacientes hipertensos no tratados, en el contexto particular de la adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial, permite distinguir la presencia de ciertos denominadores comunes. Los perfiles hemodinámicos, neurohormonales y geométricos del patrón de hipertrofia concéntrica (Volumen latido normal, resistencias vasculares periféricas aumentadas, forma elíptica de sus cavidades ventriculares izquierdas y niveles de renina elevados) lo hacen semejante a la hipertensión arterial renina-dependiente propuesta por Larga²⁴. De la misma manera, el patrón excéntrico, que se ubica en el extremo opuesto del espectro geométrico (Cavidades ventriculares con tendencia a la esfericidad, gasto cardíaco aumentado, resistencias vasculares disminuidas, niveles de renina bajos e hiperactividad simpática) se correspondería con la hipertensión arterial volumen-dependiente de Laragh^{1,2,5-9,16,19,24,25-29,40}. Los pacientes con geometría normal y remodelado concéntrico se ubicarían bastante mas cerca del patrón concéntrico que del patrón excéntrico. En otras palabras, la caracterización anatómo-funcional de los pacientes hipertensos esenciales, mediante ecocardiografía bidimensional, permitiría inferir el perfil neurohormonal y hemodinámico de los pacientes hipertensos. Por consiguiente, esta información anatómo-funcional pudiera, a su vez, servir de guía para orientar el tratamiento farmacológico^{1,2,40}. Basados en estas premisas, hemos llevado a cabo dos estudios pilotos en el Instituto de Investigaciones Cardiovasculares de la Universidad de los Andes. La intención de estas investigaciones fue adecuar lo más posible el régimen terapéutico empleado, al mecanismo subyacente responsable de la hipertensión arterial. Las dos estrategias, administradas en una investigación abierta y no controlada con placebo, se proponían determinar cual de las dos sería mas efectiva y requeriría un menor número de medicamentos. Nuestra hipótesis establecía que, la estrategia fundamentada en Losartan y Amlodipina, sería más efectiva por antagonizar de manera directa⁴¹ e indirecta los

efectos vasoconstrictores de la angiotensina II⁴², en pacientes con geometría normal, remodelado concéntrico e hipertrofia ventricular concéntrica⁴³⁻⁴⁷. Si bien, el bloqueador beta-adrenérgico reduciría la liberación de renina, su efectividad sería menor²³. Una estrategia terapéutica de esta naturaleza daría mejores resultados en pacientes con patrones excéntricos, por tener predominantemente activación simpática¹⁶. Esta hipótesis se puso a prueba en el segundo estudio piloto que comparo Carvedilol frente a Amlodipina⁴⁸. Nuestras investigaciones, analizaron además los efectos de estas estrategias terapéuticas sobre el proceso de remodelación cardiaca.

El primer estudio piloto incluyó cincuenta y dos pacientes con hipertensión arterial esencial leve y sesenta y nueve individuos controles. Los pacientes fueron evaluados clínica y ecocardiográficamente, en las primeras semanas del estudio y a los 12 meses, para determinar el patrón geométrico del ventrículo izquierdo y las variables hemodinámicas. La frecuencia de los diferentes patrones geométricos fue la siguiente: geometría normal 9 %, remodelado concéntrico 52% e hipertrofia concéntrica 39 %. Luego de un periodo de lavado de por lo menos 5 vidas medias de los fármacos recibidos, los pacientes fueron asignados de manera abierta y consecutiva a dos estrategias terapéuticas: Estrategia 1: Losartan mas Hidroclorotiazida mas Amlodipina (33 pacientes). La dosis inicial de Losartan fue de 50 mg, con incrementos hasta de 100 mg OD. Posteriormente se añadió Hidroclorotiazida 12,5 mg OD y finalmente Amlodipina 5 y 10 mg hasta alcanzar cifras tensionales menores a 140/ 90 mm Hg. Estrategia 2: Carvedilol mas hidroclorotiazida mas Enalapril (19 pacientes). Se comenzó con 6,25 mg de Carvedilol hasta una dosis máxima de 25 mg. Luego se agrego hidroclorotiazida 12,5 mg y enalapril en dosis crecientes hasta 20 mg BID, para alcanzar cifras tensionales menores de 140/ 90 mm Hg. Como puede verse en la tabla II, los pacientes hipertensos tenían mayor edad e índice de masa corporal, en relación a los controles sanos. Las cifras tensionales iniciales de los pacientes asignados a las dos estrategias terapéuticas fueron similares entre sí (**Tabla III**). El control adecuado de la presión arterial se obtuvo en un menor número de semanas ($2,3 \pm 0,22$ vs $6,74 \pm 0,74$ ES, $p < 0,001$) y con menos medicamentos, en los pacientes asignados a la estrategia 1. En efecto, el 78,79 % de los pacientes asignados a la estrategia 1 requirió menos de dos medicamentos, mientras que el 52,63 % de los pacientes asignados a la estrategia 2 necesitó más de dos medicamentos (Chi cuadrado $p < 0,04$). Más aún, las manifestaciones colaterales y los eventos clínicos adversos fueron significativamente mas frecuentes en los pacientes que recibieron la estrategia 2. Las primeras estuvieron presentes en

27 vs 84,21% ($p < 0,0001$) y los segundos en 30,30 vs 63,16 % de los pacientes ($p < 0,04$). Los eventos adversos fueron accidentes cerebro-vasculares (6,06 vs 31,58 %) y urgencias hipertensivas (18,18 vs 31,58 %).

Tabla II. Características clínicas de los pacientes hipertensos y controles ($X \pm SD$).

Características	Controles (n=69)	Pacientes hipertensos (n=52)	Valor de p
Edad (años)	40,53±12	53,67±11,53	0,0001
Índice de masa corporal (Kg/m²)	24,30±2,00	26,93±3,80	0,0001
Presión arterial sistólica (mmHg)	118,8±111	159,5±419,6	0,0001
Presión arterial diastólica (mmHg)	76,66±8,00	93,2±510,46	0,0001

Tabla III. Características clínicas según la estrategia terapéutica administrada ($X \pm SD$).

	Controles (n=69)	Pacientes Estrategia 1		Pacientes Estrategia 2	
		Inicial (n=33)	Final (n=33)	Inicial n=19	Final (n=19)
Edad (años)	43,5±11,8	52,9 ±11,2*	52,6 ±10, 0*	55,0±12,3*	52,3±12,3*
IMC (Kg/m²)	24,30±1,60	27,05 ± 3,91*	27,31 ±3,84*	26,72±3,70*	26,43±3,65*
PAS (mmHg)	119±11	158±19*	131±14* ⁺	163±21*	136±18* ⁺
PAD (mmHg)	77±8	92 ±10*	84 ±11* ⁺	96 ±10*	80±13* ⁺

IMC:= índice de masa corporal; PAS : presión arterial sistólica; PAD :presión arterial diastólica.

* P < 0.05 respecto al control. ⁺ p < 0.05 valores finales con la estrategia administrada. Fuente: referencia 45

En relación con las variables hemodinámicas, el comportamiento de las mismas con la estrategia 1 fue totalmente opuesto al observado con la estrategia 2 (Tabla IV).

Tabla IV. Modificaciones en las variables hemodinámicas según la estrategia terapéutica administrada ($X \pm SD$).

	Controles (n=69)	Pacientes Estrategia 1		Pacientes Estrategia 2	
		Inicial (n=33)	Final (n=33)	Inicial n=19	Final (n=19)
Volumen latido(L/min)	74±11	72± 23	73±19	61±20	67±14
Gasto cardíaco (L/min)	5,6±1,0	5,4±2,0	5,5±1,0	4,6±2,0	4,5±1,0*
Índice cardíaco (L/min/m²)	9,8±2,0	9,6±4,0	9,7±4,0	7,9±3, 0	7,7±2,0*
RVP (Dinas/seg/m²)	1.689 ±297	2.861± 867*	2.460± 521**	2.803± 978*	2.810±871*

L/min : litros por minuto; L/min/m² : litros por minuto por metro cuadrado de superficie corporal. RVP: resistencia vascular periférica. ** p < 0.007 en relación a la estrategia inicial. * p < 0.05 en relación al control. Fuente: referencia 46

Si bien se logró un control adecuado de la presión arterial y hasta un mayor descenso de la presión diastólica con última esta estrategia; el control de la presión arterial no fue producto del descenso de las resistencias vasculares periféricas. Este beneficioso efecto, solamente estuvo presente en los pacientes que recibieron la estrategia 1 (Inicio= 2860,73 ± 867 dinas/seg . Final = 2416. 41 ± 521 dinas /seg, $p < 0.007$). En los pacientes asignados a la estrategia 2, las resistencias vasculares no se modificaron

y se encontró una tendencia del gasto cardíaco a disminuir.

De manera congruente, observamos que la masa cardíaca y el espesor relativo de la pared ventricular izquierda también se comportaron de manera opuesta con las estrategias utilizadas. Con la estrategia 1 observamos una tendencia no significativa de estas variables a disminuir, la estrategia 2, mostró una tendencia al aumento (Tabla V).

Tabla V. Modificaciones en las variables ecocardiográficas según la estrategia terapéutica administrada (X±SD).

	Controles (n=69)	Pacientes Estrategia 1		Pacientes Estrategia 2	
		Inicial (n=33)	Final (n=33)	Inicial n=19	Final (n=19)
Masa cardíaca	62±11	86±30**	75±20**	75±27	78±17**
Índice VI					
Espesor relativo de pared VI	0,36±0,04	0,52±0,10 * *	0,49±0,092**	0,51± 0,10**	0,52±0,08**
Fracción de eyección VI	66±4	62±6 **	62±4	63±5 **	63±4

VI: ventrículo izquierdo. ** p < 0,05 en relación al control. Fuente: referencia 47

En el segundo estudio piloto, que por razones logísticas no se llevó a cabo de manera simultánea, los pacientes fueron evaluados clínica y ecocardiográficamente para determinar el patrón de geometría ventricular izquierda⁴⁸. Se incluyeron solamente pacientes con hipertrofia ventricular excéntrica y se asignaron de manera consecutiva a dos estrategias terapéuticas: Estrategia 1A: Amlodipina, mas Hidroclorotiazida, mas Losartan; Estrategia 2: Carvedilol, mas Hidroclorotiazida mas Enalapril. Como puede verse en la tabla XI, los efectos sobre la geometría ventricular de estas dos estrategias son contrapuestos. En relación con

la estrategia 1A, se logró el control de la presión arterial, pero la geometría ventricular izquierda experimentó cambios desfavorables. El tamaño de la cavidad ventricular aumentó, la masa cardíaca no disminuyó y la fracción de eyección mostró una tendencia no significativa a la disminución. Por el contrario, con un control adecuado de la presión arterial, la estrategia 2 tuvo efectos favorables sobre la geometría ventricular izquierda. Es así como la masa cardíaca y el tamaño de la cavidad en diástole disminuyeron de manera significativa y la fracción de eyección mostró un aumento significativo (**Tabla VI**).

Tabla VI. Efectos del Carvedilol y de la Amlodipina sobre la presión arterial y la remodelación cardíaca en pacientes con hipertrofia excéntrica.

	Carvedilol (n = 7)			Amlodipina (n = 5)		
	Inicio	8 meses	p	Inicio	8 meses	p
PAS (mmHg)	155/91	130/79	p<0,0001	150/91	125/73	p<0,009
DSF (mm)	25	20	p<0,01	20	27	ns
DDF(mm)	49	46	p<0,001	47	51	p<0,03
ER	0,39	0,40		0,40	0,40	ns
EF	51	56	p<0,0001	57	47	ns
MI (g/m²)	120	109	p<0,02	118	116	ns

PAS: presión arterial; DSF: diámetro sistólico final; DDF: diámetro diastólico final.

ER: espesor relativo de pared ventricular izquierda. FE: fracción de eyección; MI: masa ventricular Índice. Fuente: Referencia 48.

Los dos estudios pilotos discutidos tienen, como limitación fundamental, el haber sido no aleatorizados y no controlados por placebo. Sin embargo, la congruencia intrínseca de los resultados nos permite llegar a las siguientes conclusiones: A. La ecocardiografía bidimensional permite adecuar, en los pacientes hipertensos esenciales no complicados, la estrategia farmacológica con el mecanismo fisiopatológico subyacente. B. En los pacientes con geometría ventricular normal, remodelado concéntrico e hipertrofia ventricular concéntrica predomina la activación del SRAA, bajo gasto cardíaco y resistencias vasculares elevadas. Estas características hemodinámicas y neurohormonales explicarían, en parte, porque la estrategia basada en antagonistas de la angiotensina II y el bloqueador

de los canales del calcio amlodipina dio lugar a unos resultados clínicos, ecocardiográficos y hemodinámicos más favorables que la estrategia 2. C. En los pacientes con hipertrofia excéntrica predomina la activación del sistema nervioso simpático, el gasto cardíaco está aumentado y las resistencias vasculares disminuidas. La estrategia fundamentada en carvedilol influyó de manera favorable en el proceso de remodelación cardíaca, mientras que la estrategia basada en amlodipina acentuó la dilatación ventricular izquierda. Este efecto adverso probablemente se debe a que los bloqueadores de los canales del calcio aumentan la activación simpática y podría explicar, en parte, la alta incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva reportada con estos medicamentos⁴⁹⁻⁵¹ D. Los

resultados de nuestras investigaciones justifican la realización de estudios aleatorizados y controlados por placebo con el fin de comprobar estos hallazgos y analizar su posible utilidad en el tratamiento del paciente con hipertensión arterial esencial.

II. EL PROCESO DE REMODELACIÓN CARDIACA EN LA TRANSICIÓN A LA INSUFICIENCIA CARDIACA SISTÓLICA Y DIASTÓLICA.

La hipertensión arterial esencial y la cardiopatía hipertensiva son las causas más frecuentes de insuficiencia cardíaca congestiva crónica. En estos pacientes se ha demostrado de manera inequívoca, la presencia de dos fenotipos de alteraciones estructurales y funcionales cardíacas: 1. Hipertrofia ventricular concéntrica izquierda con función sistólica conservada y disfunción diastólica 2. Hipertrofia ventricular izquierda excéntrica con función sistólica deprimida⁵². Actualmente, estos dos fenotipos son reconocidos como insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica respectivamente⁵³⁻⁵⁶.

A. Transición de la hipertrofia ventricular compensada a la insuficiencia cardíaca congestiva sistólica y diastólica.

Los mecanismos responsables de la transición hacia la insuficiencia cardíaca son desconocidos. Hasta hace muy poco tiempo, se consideraba a la hipertrofia ventricular concéntrica como el mecanismo predominante de adaptación morfológica a la hipertensión arterial y al accidente coronario agudo (Infarto del miocardio) como el mecanismo determinante de la aparición de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, el accidente coronario agudo se observa en apenas el cuarenta por ciento de los pacientes hipertensos, con hipertrofia ventricular concéntrica, que evolucionan hacia la insuficiencia cardíaca sistólica⁵⁷⁻⁶⁰. Igualmente, se desconoce porque otros pacientes con hipertrofia ventricular concéntrica experimentan insuficiencia cardíaca diastólica, con función sistólica conservada⁶¹. No obstante, la transición hacia estos dos fenotipos de insuficiencia cardíaca congestiva podría originarse en los diferentes patrones geométricos de adaptación morfológica del corazón y en sus respectivos perfiles neurohormonales, hemodinámicos y del colágeno intersticial miocárdico¹⁻⁵.

B. Los patrones de hipertrofia ventricular izquierda excéntrica y concéntrica como precursores de la insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica respectivamente.

Estudios poblacionales recientes han evaluado la historia natural de la geometría ventricular izquierda del paciente hipertenso no complicado, en

el contexto del riesgo de la aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. En efecto, el estudio Salud Cardiovascular, demostró que el patrón excéntrico es un factor de riesgo para la progresión del proceso de remodelación cardíaca hacia la disfunción ventricular sistólica (Fracción de eyección < 45 %)⁶². El estudio ARIC confirmó este importante hallazgo⁶³ y Verdecchia y cols., demostraron que, la disfunción ventricular sistólica del paciente hipertenso no complicado, evoluciona hacia la insuficiencia cardíaca sistólica⁶⁴. Estas investigaciones en conjunto describen lo que podría ser la historia natural del paciente hipertenso con geometría ventricular excéntrica e hipertrofia ventricular concéntrica. En otras palabras, el primero evolucionaría a los estadios clínicos de disfunción ventricular asintomática e insuficiencia cardíaca sistólica; mientras que, el patrón de hipertrofia ventricular diastólica sería el precursor de la insuficiencia cardíaca diastólica (**Figura 4**).

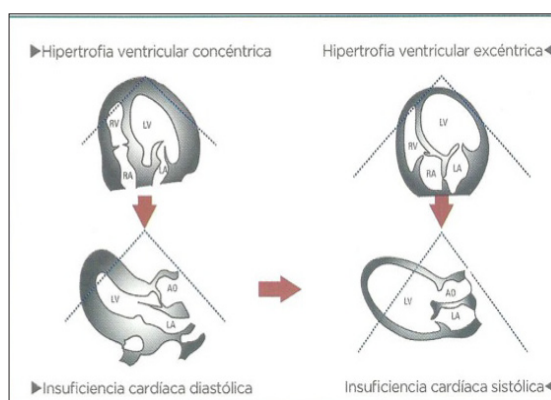


Figura 4. Patrones de hipertrofia ventricular izquierda en la transición a la insuficiencia cardíaca izquierda, en ausencia de infarto del miocardio. Remodelado cardíaco hacia la insuficiencia diastólica: Disminución progresiva de la cavidad ventricular con aumento del grosor relativo de pared (Flecha 1). Remodelado cardíaco hacia la insuficiencia sistólica: El tamaño de la cavidad aumenta y el espesor de pared disminuye (Flecha 2). La insuficiencia cardíaca diastólica puede evolucionar hacia la insuficiencia cardíaca sistólica (Flecha 3).

Las investigaciones clínicas, sobre el tratamiento del paciente con disfunción ventricular sistólica asintomática (SOLVD), evaluaron el proceso de remodelación cardíaca y su evolución hacia la insuficiencia cardíaca sistólica, en pacientes tratados con enalapril⁶⁵. Una tercera parte de los pacientes incluidos en esta investigación eran hipertensos esenciales, con disfunción ventricular izquierda asintomática y geometría ventricular excéntrica. El perfil neurohormonal de estos pacientes era semejante al ya descrito para los pacientes con el patrón excéntrico. Es decir, activación simpática y renina normal o disminuida^{16,26}. El grado de activación del sistema nervioso simpático, expresado por los niveles séricos de norepinefrina, fue el predictor estadístico independiente asociado

al mayor riesgo de progresión hacia la insuficiencia cardíaca sistólica⁶⁶. En consecuencia, la toxicidad de la norepinefrina, al provocar necrosis y apoptosis de los miocitos, promueve el proceso de remodelación cardíaca y explica, en parte, la transición desde el patrón excéntrico hasta la insuficiencia cardíaca sistólica³. (**Figura 4**). De hecho, esta transición se caracteriza por un incremento progresivo del tamaño de las cavidades cardíacas izquierdas, adelgazamiento de las paredes ventriculares y depresión de la función ventricular sistólica⁶⁷ (**Tabla 7**). Esta hipótesis tendría comprobación indirecta en los resultados de los estudios SOLVD⁶⁵, REVERT⁶⁸ CARMEN⁶⁹. Los pacientes hipertensos incluidos en estas investigaciones, con disfunción sistólica asintomática, recibieron bloqueadores beta-adrenérgicos y experimentaron regresión del proceso de remodelación cardíaca excéntrico, con disminución del riesgo de evolución hacia la insuficiencia cardíaca sistólica. Los estudios SOLVD también incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica. Estos pacientes tenían predominantemente activado el SRAA. Los niveles séricos de norepinefrina, en contraposición a los pacientes con remodelado excéntrico e insuficiencia cardíaca sistólica, no eran diferente de los individuos sanos⁷⁰. En estos pacientes, se observó, además, una marcada elevación de los péptidos natriuréticos⁷¹. Este perfil neurohormonal es semejante al ya descrito, para los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular concéntrica^{25,28,29}. Estas semejanzas sugerirían que, la activación del SRAA podría ser responsable de la transición hacia la insuficiencia cardíaca diastólica. Sin embargo, los estudios CHARM y PRESERVED, con antagonistas de la angiotensina II, no mostraron beneficios en cuanto a sobrevida^{72,73}. Estos

desfavorables hallazgos, analizados en el particular contexto de lo ya discutido para las investigaciones SOLVD⁶⁵, REVERT⁶⁷ y CARMEN⁶⁸, deberían ser considerados como paradójicos. Cabría esperar que, al contrarrestar los efectos del sistema neurohormonal predominantemente activado en la insuficiencia cardíaca diastólica, la sobrevida mejoraría como en la insuficiencia cardíaca sistólica. Por lo tanto se hace necesario, para una mejor comprensión de las implicaciones fisiopatológicas de la remodelación cardíaca en la transición hacia la insuficiencia cardíaca, considerar otras anormalidades de la estructura y función cardíaca⁷⁴⁻⁷⁹.

C. Geometría ventricular, remodelación cardíaca e intersticio miocárdico en la transición a la insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica.

La estructura, función y forma del ventrículo izquierdo de los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica o diastólica es diferente. La histología cardíaca de estos pacientes, analizada mediante microscopía electrónica indica que la densidad de los miocitos es menor en los primeros y que el diámetro transversal del miocito es mayor en los segundos⁵⁶. Comparados con individuos sanos y con pacientes hipertensos, las cavidades cardíacas de los pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica son más pequeñas, la función sistólica esta conservada, la relajación ventricular se encuentra muy alterada y el espesor relativo de las paredes esta aumentado⁸⁰⁻⁸³. En otras palabras, el proceso de remodelación cardíaca del paciente que evoluciona hacia la insuficiencia cardíaca diastólica se caracteriza por una disminución progresiva de los volúmenes ventriculares, engrosamiento de las paredes y deterioro de la relajación ventricular (**Figura 4 , Tabla VII**).

Tabla VII. Remodelación cardíaca en la transición a la insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica.

Remodelación cardíaca	Insuficiencia sistólica	Insuficiencia diastólica
Masa cardíaca	Aumenta	Aumenta
Espesor relativo	Disminuye	Aumenta
Volúmenes ventriculares	Aumentan	Disminuyen
Relajación ventricular	Levemente alterada	Marcadamente alterada
Actividad de MMPs	Aumenta	Disminuye
Actividad de TIMPs	Disminuye	Aumenta
Colágeno intersticial	Disminuye	Aumenta
Uniones entre las fibras del colágeno.	Disminuyen	Aumentan

MMPs: Metaloproteinasas

TIMPs: Factor tisular inhibitorio de las metaloproteinasas

Aún cuando la mayoría de estas investigaciones son comparaciones transversales, estudios epidemiológicos de seguimiento a largo plazo indican que, las variables generalmente relacionadas con la insuficiencia cardíaca diastólica como edad, sexo femenino, hábito tabaquero y diabetes mellitus, también se asocian estadísticamente con el proceso de remodelación cardíaca concéntrica⁸⁴⁻⁸⁶. Como ya se destacó previamente, el proceso de remodelación cardíaca del paciente que evoluciona hacia la insuficiencia cardíaca sistólica es totalmente opuesto^{28-34,69} (**Tabla VII**). En general, las anomalías descritas son debidas a cambios biológicos que ocurren en los miocitos. Sin embargo, el proceso de remodelación cardíaca no se limita al compartimiento celular cardíaco. La matriz extracelular o intersticio miocárdico igualmente participa en los procesos de remodelación cardíaca del paciente con hipertensión arterial esencial⁷⁴⁻⁷⁹.

Las respuestas adaptativas del corazón a la hipertensión arterial tienen lugar en los compartimientos celulares y extracelulares. Este último había sido considerado, hasta ahora, como un tejido estático, responsable de la estructura y del andamiaje para la adecuada alineación de los miocitos. En la actualidad es visto como un complejo sistema de interacciones dinámicas que determina el contenido de colágeno en el intersticio miocárdico y ejerce importantes influencias sobre el proceso de remodelación cardíaca⁸⁷. La estructura e integridad del intersticio miocárdico depende de la síntesis del colágeno y de un delicado equilibrio entre las enzimas que favorecen su degradación y aquellas que la inhiben. Las primeras son conocidas en conjunto como metaloproteinasas (MMPs) y las segundas como inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPPs). Los dos grupos de enzimas se encuentran bajo el control de las citocinas, de los sistemas neurohormonales y del stress oxidativo⁸⁸⁻⁹².

El colágeno intersticial y la actividad de las MMPs y de los TIMPPs varían en los dos diferentes procesos de remodelación cardíaca que conducen a la insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica. Investigaciones transversales, en pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca diastólica, han encontrado una inclinación del equilibrio entre estos dos grupos de enzimas hacia un predominio de la actividad de las TIMPPs y de la enzima oxidasa de la lisina. Por consiguiente, hay un aumento en la síntesis y en la presencia de colágeno no soluble en el intersticio miocárdico^{80-85,93-95, 96}. En los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica predomina la actividad de las MMPs y se produce una marcada alteración en la estructura del colágeno intersticial, con pérdida del mismo y disminución de las uniones entre las fibras⁹³⁻¹⁰² (**Tabla VII**). Esto último favorece la dilatación de las cámaras cardíacas y

afecta la función contráctil del miocardio. De tal manera que, la disminución en la síntesis del colágeno conduce a la insuficiencia cardíaca sistólica. Por el contrario, el aumento en la síntesis del colágeno promueve la fibrosis miocárdica y la transición a la insuficiencia cardíaca diastólica. Por otra parte, el patrón de hipertrofia ventricular concéntrica de pacientes hipertensos y de modelos animales de hipertensión arterial esencial, puede evolucionar hacia un patrón excéntrico y en consecuencia hacia la insuficiencia cardíaca sistólica¹⁰³⁻¹⁰⁹. Finalmente, estudios poblacionales y epidemiológicos han descrito una importante asociación estadística del patrón geométrico presente en los hijos y el fenotipo de insuficiencia cardíaca de los padres¹⁰⁸⁻¹⁰⁹.

En resumen, estudios transversales y de seguimiento de pacientes hipertensos esenciales, con diferentes patrones de geometría ventricular y sus respectivos perfiles ecocardiográficos, neurohormonales, de colágeno intersticial y genéticos, permiten proponer posibles explicaciones para la transición de la hipertensión arterial y de la cardiopatía hipertensiva hacia los dos fenotipos conocidos de insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica¹⁰⁹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davila DF, Donis JH, Rodolfo O, Gonzales M A, Landaeta A. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: Should echocardiography guide the pharmacological treatment? *Int J Cardiol* 2008;124:134-138.
2. Davila DF. Pharmacologic Treatment of Uncomplicated Essential Hypertension: Renin and/or Echocardiography guided ? *Am J hypert* 2011;24:504.
3. Davila DF, Donis JH, Rodolfo O, Gonzales MA, Sanchez F, Das Neves B. Hypertensive heart disease: Left ventricular geometry and the transition to systolic and to diastolic heart failure (En prensa-2012).
4. de Simone G, DiLorenzo L, Constantino G, Moccia D, Buonissimo S, de Vittis O. Hemodynamic hypertrophied left ventricular patterns in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987;60:1317-1321.
5. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-1558.
6. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW, Kennedy JW. Relation of left ventricular shape, function and wall stress in man. *Am J Cardiol* 1974;34:627-634.
7. Schmieder RE, Schobel HP, Messerli FH. Central blood volume: A determinant of early cardiac adaptation in arterial hypertension ? *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1692-1698.

8. Bella JN, Wachtell K, Palmieri V, Liebson PR, Gerds E, Ylitalo A, Koren MJ, Pedersen OL, Rokkedal J, Dahlöf B, Roman MJ, Devereux RB. Relation of left ventricular geometry and function to systemic hemodynamics: The LIFE Study. *J Hypertens* 2001;19:127-134
9. Jones EC, Devereux RB, O'Grady MJ, Schwartz JE, Liu JE, Pickering TG, Roman MJ. Relation of hemodynamic volume load to arterial and cardiac size. *J Am Coll Cardiol* 1997;29: 1303-1310.
10. Dequatro V, Feng M. The sympathetic nervous system: The muse of hypertension *J Human Hypert* 2002; 16 (S1): S64-S69.
11. Esler M, Rumantir M, Kaye D, Jennings G, Hastings J, Socratous F, Lambert G. Sympathetic nerve biology in essential hypertension. *Clin Exp Pharm Physiol* 2001;28:986-989.
12. Flaa A, Mundal HH, Eide I, Kjeldsen S, Rostrup M. Sympathetic activity and cardiovascular risk factors in young men in the low, normal and high blood pressure ranges. *Hypertension* 2006; 47:396-402.
13. Mann S. Neurogenic essential hypertension revisited: The case for increased clinical and research attention. *Am J Hypert* 2003;16:881-888.
14. Goldstein DS, Lake CR. Plasma norepinephrine and epinephrine levels in essential hypertension. *Fed Proc* 1984; 43:57-61.
15. DeQuatro V, Chan S. Raised plasma catecholamines in some patients with primary hypertension. *Lancet* 1972; 1:806-809.
16. Yingxin P, Jiang S, Xiaoyong Q, Hao X, Chunli R, Dongmei Y, Zhiqin G, Shiling Z, Min W. Regulation of the catecholamine beta-adrenergic system in ventricular remodeling of hypertension. *J Heart J* 2004; 245:285-296.
17. Schroeder AP, Sihm I, Morn B, Thygesen K, Pedersen EB, Lederballe O. Influence of humoral and neurohumoral factors on cardiovascular hypertrophy in untreated essential hypertensives. *Am J Hypert* 1996; 9:207-215.
18. Brown B, Hall AS. Renin-angiotensin system modulation: The weight of evidence. *Am J Hypert* 2005; 18:127S-133S.
19. Alderman M H, Cohen HW, Sealy JE, Laragh JH. Plasma renin activity levels in hypertensive persons: Their wide range and lack of suppression in diabetic, and in most elderly patients. *Am J Hypert* 2004; 17:1-7.
20. Ibrahim MM. RAAS inhibition in hypertension. *J Human Hypert* 2006; 20: 101-108.
21. Laragh JH, Sealy JE. Renin-Sodium profiling: Why, how and when in clinical practice. *New Eng J Med* 1972; 286:441-
22. Buhler FR, Laragh JH, Vaughan ED Jr. Brunner HR, Gavras H, Baer L. Antihypertensive action of propranolol. Specific antirenin responses in high and normal renin forms of essential, renovascular and malignant hypertension. *Am J Cardiol* 1973; 32:511-522.
23. Vaughan ED Jr., Laragh JH, Gavras I, Buhler FR, Gravass H, Brunner HR, Baer L. Volume factor in low and normal renin essential hypertension. Treatment with either spironolactone or chlorthalidone. *Am J Cardiol* 1973;32: 523-532.
24. Laragh JH, Sealy JE. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and evaluating ALLHAT. *Am J Hypertens* 2003;16:407-415.
25. Muscholl MW, Schunkert H, Muders F, Elsner D, Kuch B, Hense HW, Riegger GA. Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension. *Am Heart J* 1998;135:58-
26. du Cailar G, Pasquie JL, Ribstein J, Mimran A. Left ventricular adaptation to hypertension and plasma renin activity. *J Human Hypert* 2000;14: 181-188.
27. Iwashima Y, Horio T, Kuroda S, Takishita S, Kawano Y. Influence of plasma aldosterone on left ventricular geometry and diastolic function in treated essential hypertension. *Hypert Res* 2002;25:49-56.
28. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H. Relationship Between Left Ventricular Geometry and Natriuretic Peptide Levels in Essential Hipertensión. *Hypertension* 1996;28:22-30.
29. Yasumoto K, Takata M, Ueno H, Tomita S, Tomoda F, Inoue H. Relation of plasma brain and atrial natriuretic peptides to left ventricular geometric patterns in essential hypertension. *Am J Hypert* 1999;12:921-924.
30. Wachtell K, Dahlof B, Rokkedal J, Papademetriou V, Nieminen MS, Smith G, Gerds E, Boman K, Bella JN, Devereux RB. Change in left ventricular geometry pattern after one year of antihypertensive treatment: The Losartan intervention for end point reduction in hypertension (LIFE) study *Am Heart J* 2002;144:1057-1064.
31. Gerdes E, Roman MJ, Palmieri V, Wachtell K, Smith G, Nieminen MS, Dahlof B, Devereux RB. Impact of age on left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment with losartan or atenolol (the LIFE study). *J Human Hypertens.* 2004;18:417-422.
32. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Tomás JP, Ruiz S, Moya JL, Megias A, Vegazo O, Fernández R. Regression of left ventricular hypertrophy by a candesartan-based regimen in clinical practice. *The*

- VIPE study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7:236-242.
33. The National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on Future Directions in Hypertension Treatment Trials. Major clinical trials of hypertension. What should be done next? *Hypertension* 2005; 46:1-6.
 34. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
 35. Brown J. Heterogeneity of blood pressure response to therapy. *Am J Hypertens* 2010;23:926-928.
 36. Gupta AK, Poulter NR, Dobson J, Eldridge S, Cappuccio FP, Caulfield M, Collier D, Cruickshank JK, Sever PS, Feder G. ASCOT. Ethnic differences in blood pressure response to first and second-line antihypertensive therapies in patients randomized in the ASCOT Trial. *Am J Hypertens* 2010;23: 1023-1030.
 37. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Beitelshes AL, Gums JG, Cooper-DeHoff RM, Boerwinkle E, Johnson JA, Bailey KR. Plasma renin activity predicts blood pressure responses to beta-blocker and thiazide diuretic as monotherapy and add-on therapy for hypertension. *Am J Hypertens* 2010;23: 1014-1222.
 38. Alderman MH, Cohen HW, Sealey JE, Laragh JH. Pressor responses to antihypertensive drug types. *Am J Hypertens* 2010;23: 1031-1037.
 39. Furberg CD. Renin-guided treatment of hypertension: time for action. *Am J Hypertens*. 2010;23:929-930.
 40. Davila DF, Donis JH, Odreman R, Gonzalez M, Landaeta A. Adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial esencial: Fisiopatología e implicaciones terapéuticas. *Avances Cardiológicos* 2009;29:144-153.
 41. Moen MD, Wagstaff AJ. Losartan: a review of its use in stroke risk reduction in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Drugs*. 2005;65:2657-2674.
 42. Wang JG. A combined role of calcium channel blockers and angiotensin receptor blockers in stroke prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:593-605. 40.
 43. Ortega Rojas E. Efectos sobre el balance autonómico cardíaco de varias estrategias terapéuticas, en pacientes con hipertensión arterial esencial: Estudio durante los primeros 10 segundos y el primer minuto del ejercicio dinámico. Trabajo especial de grado para optar al título de especialista en cardiología. Universidad de Los Andes, Mérida. Venezuela. 2008.
 44. Ferrer González LM. Efectos sobre la reserva cardíaca vagal, de dos estrategias terapéuticas, en pacientes con hipertensión arterial esencial. Trabajo especial de grado para optar al título de especialista en cardiología. Universidad de Los Andes, Mérida. Venezuela. 2008.
 45. Stojakovic Santander DE. Evaluación de la respuesta clínica, a diferentes estrategias de tratamiento, en pacientes con hipertensión arterial esencial clasificados según el patrón geométrico del ventrículo izquierdo. Trabajo especial de grado para optar al título de especialista en cardiología. Universidad de Los Andes, Mérida. Venezuela. 2008.
 46. Jiménez Guerrero KL. Efectos de diferentes estrategias terapéuticas, seleccionadas de acuerdo al patrón geométrico del ventrículo izquierdo, sobre las variables hemodinámicas de pacientes con hipertensión arterial esencial: estudio mediante ecocardiografía doppler. Trabajo especial de grado para optar al título de especialista en cardiología. Universidad de Los Andes, Mérida. Venezuela. 2008
 47. Escalona A. Efectos de dos estrategias terapéuticas, sobre el remodelado ventricular de pacientes con hipertensión arterial esencial: estudio mediante ecocardiografía-doppler Trabajo especial de grado para optar al título de especialista en cardiología. Universidad de Los Andes, Mérida. Venezuela. 2008.
 48. Rodríguez JA. Efectos sobre el proceso de remodelación cardíaca de amlodipina vs carvedilol, en pacientes hipertensos esenciales con geometría ventricular excéntrica. 2011 (Enviado a publicación).
 49. Ohbayashi Y, Tsutamoto T, Sakaguchi T., et al. Effect of an Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker, Valsartan, on Neurohumoral Factors in Patients with Hypertension: Comparison with a Long-Acting calcium Channel Antagonist, Amlodipine. *J Cardiovasc Pharm* 2003;42:S71-S74.
 50. Tsutamoto T, Tsutsui T, Maeda K., et al. Effects of Long-Acting Calcium Channel Antagonists on Neurohumoral Factors: Comparison of Nifedipine Coat-Core with Amlodipine *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:S77-S81.
 51. Shibata MC, León H, Chatterley T, Dorgan M, Vandermeer B. Do Calcium Channel Blockers Increase the Diagnosis of Heart Failure in Patients With Hypertension? *Am J Cardiol* 2010; 106: 228-235.
 52. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:76-84.

53. Bronzwaer JG, Paulus WJ. Diastolic and systolic heart failure: different stages or distinct phenotypes of the heart failure syndrome? *Curr Heart Fail Rep.* 2009;6:281-286.
54. Uchino K, Ishigami T, Ohshige K, Sugano T, Ishikawa T, Kimura K, Umemura S. Left ventricular geometry, risk factors, and outcomes of hospitalized patients with diastolic heart failure in Japan. *J Cardiol.* 2009 ;54:101-107.
55. Doi R, Masuyama T, Yamamoto K, Doi Y, Mano T, Sakata Y, Ono K, Kuzuya T, Hirota S, Koyama T, Miwa T, Hori M. Development of different phenotypes of hypertensive heart failure: systolic versus diastolic failure in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens.* 2000 ;18:111-120.
56. van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, Bronzwaer JG, van der Velden J, Stienen GJ, Linke WA, Laarman GJ, Paulus WJ. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006;113:1966-1973.
57. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation* 2011;123:327-334.
58. Rame JE, Ramilo M, Spencer N, Blewett C, Mehta SK, Dries DL, Drazner MH. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2004;93:234-237.
59. Wright JW, Mizutani S, Harding JW. Pathways involved in the transition from hypertension to hypertrophy to heart failure. *Treatment strategies. Heart Fail Rev.* 2008;13:367-375.
60. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J 3rd, Feinleib M, Castelli WP. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation.* 1987;75(1 Pt 2):126-133.
61. Brutsaert DL. Diastolic heart failure: perception of the syndrome and scope of the problem. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;49:153-156
62. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM, Manolio TA, Dries DL, Siscovick DS. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2207-2215.
63. Fox ER, Taylor J, Taylor H, Han H, Samdarshi T, Arnett D, Myerson M. Left ventricular geometric patterns in the Jackson cohort of the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) Study: clinical correlates and influences on systolic and diastolic dysfunction. *Am Heart J.* 2007;153:238-44.
64. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Sardone M, Porcellati C. Asymptomatic left ventricular dysfunction in essential hypertension. Prevalence, determinants and prognostic value. *Hypertension* 2005;45:412-418.
65. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1992 ;327:725-727.
66. Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M, Probstfield JL, Yusuf S. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Circulation.* 1996 ;94:690-697.
67. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995 ;91:2573-2581.
68. Colucci WS, Kolia TJ, Adams KF, Armstrong WF, Ghali JK, Gottlieb SS, Greenberg B, Klibaner MI, Kukin ML, Sugg JE. REVERT Study Group. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation.* 2007;116:49-56.
69. Komajda M, Lutiger B, Madeira H, Thygesen K, Bobbio M, Hildebrandt P, Jaarsma W, Riegger G, Rydén L, Scherhag A, Soler-Soler J, Remme WJ. CARMEN Investigators and co-ordinators. Tolerability of carvedilol and ACE-Inhibition in mild heart failure. Results of CARMEN (Carvedilol ACE-Inhibitor Remodelling Mild CHF EvaluationN). *Eur J Heart Fail.* 2004;6:467-475.
70. Benedict CR, Weiner DH, Johnstone DE, Bourassa MG, Ghali JK, Nicklas J, Kirilin P, Greenberg B, Quinones MA, Yusuf S. Comparative neurohormonal responses in patients with preserved and impaired left ventricular ejection fraction: results of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Registry. The SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1993 ;22(4 Suppl A):146A-153A.
71. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, Kass DA, Redfield MM. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation.* 2007;115:1982-1990.
72. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362:777-781.
73. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska AJ, I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure

- and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008 ;359:2456-2467.
74. Souders CA, Bowers SL, Baudino TA. Cardiac fibroblast: the renaissance cell. *Circ Res.* 2009;105:1164-76.33.
 75. Díez J. Diagnosis and treatment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circ J.* 2008;72 (Suppl A):A8-12.
 76. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation.* 1991;83:1849-1865.
 77. Díez J. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. *J Clin Hypert* 2007;9:546-550.
 78. Bronzwaer JGF, Paulus WJ. Matrix, Cytoskeleton, or myofilaments: Which one is to blame for diastolic left ventricular dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:276-284.
 79. Borbély A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JG, Edes I, Stienen GJ, Paulus WJ. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation.* 2005;111:774-781.
 80. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, Kass DA, Redfield MM. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation.* 2007;115:1982-1990.
 81. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, Webb CS, Bonnema DD, Leonardi AH, McClure CD, Spinale FG, Zile MR. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation.* 2006;113:2089-2096.
 82. López B, González A, Querejeta R, Larman M, Díez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:89-96.
 83. González A, López B, Querejeta R, Zubillaga E, Echeverría T, Díez J. Filling pressures and collagen metabolism in hypertensive patients with heart failure and normal ejection fraction. *Hypertension.* 2010 ;55:1418-1424.
 84. Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, Lieb W, Massaro J, Aragam J, Benjamin EJ, Vasan RS. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the framingham heart study. *Circulation.* 2010;122:570-578.
 85. Lieb W, Xanthakis V, Sullivan LM, Aragam J, Pencina MJ, Larson MG, Benjamin EJ, Vasan RS. Longitudinal tracking of left ventricular mass over the adult life course: clinical correlates of short- and long-term change in the framingham offspring study. *Circulation.* 2009;119:3085-3092.
 86. Borbély A, Papp Z, Edes I, Paulus WJ. Molecular determinants of heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Pharmacol Report* 2009;61:139-145.
 87. Deschamps AM, Spinale FG. Matrix modulation and heart failure: new concepts question old beliefs. *Curr Opin Cardiol.* 2005;20:211-216. Spinale FG. Myocardial matrix remodelling and the matrix metalloproteinases: Influence on cardiac form and function. *Physiology Review* 2007;87:1285-
 88. Chapman RE, Spinale FG. Extracellular protease activation and unraveling of the myocardial interstitium: critical steps toward clinical applications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286:H1-H10.
 89. Siwik DA, Colucci WS. Regulation of matrix metalloproteinases by cytokines and reactive oxygen/nitrogen species in the myocardium. *Heart Fail Rev.* 2004 ;9:43-51.
 90. Janicki JS, Brower GL, Gardner JD, Chancey AL, Stewart JA Jr. The dynamic interaction between matrix metalloproteinase activity and adverse myocardial remodeling. *Heart Fail Rev.* 2004;9:33-42.
 91. López B, González A, Hermida N, Valencia F, de Teresa E, Díez J. Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299:H1-H9.
 92. Kandasamy AD, Chow AK, Ali MA, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 and myocardial oxidative stress injury: beyond the matrix. *Cardiovasc Res.* 2010;85:413-423.
 93. Wilson EM, Diwan A, Spinale FG, Mann DL. Duality of innate stress responses in cardiac injury, repair, and remodeling. *J Mol Cell Cardiol.* 2004 ;37:801-811.
 94. Rossi MA. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *Journal of Hypertension* 1998;16:1031-1041.
 95. Hansson J, Lind L, Hulthe J, Sundström J. Relations of serum MMP-9 and TIMP-1 levels to left ventricular measures and cardiovascular risk factors: a population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009 ;16:297-303.
 96. Kasner M, Westermann D, Lopez B, Gaub R, Escher F, Kuhl U, Schultheiss HP, Tschope C. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011 ;57:977-985.
 97. López B, González A, Díez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation.* 2010;121:1645-654.

98. Brower GL, Gardner GD, Forman MF, Murray DB, Voloshenyuk T, Levick SP, Janicki JS. The relationship between myocardial extracellular matrix, remodeling and ventricular function. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2006;30:604-610.
99. Spinale FG. Matrix Metalloproteinases: Regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res* 2002;90:520-530.
100. Badenhorst D, Maseko M, Tsoetsi OJ, Tsoetsi OJ, Brooksbank R, Naidoo A, Woodiwiss AJ, Norton GR. Cross-linking influences the impact of quantitative changes in myocardial collagen on cardiac stiffness and remodelling in hypertension in rats. *Cardiovasc Res.* 2003;57:632-641.
101. Woodiwiss AJ, Tsoetsi OJ, Sprott S, Lancaster EJ, Mela T, Chung ES, Meyer TE, Norton GR. Reduction in myocardial collagen cross-linking parallels left ventricular dilatation in rat models of systolic chamber dysfunction. *Circulation.* 2000;103:155-160.
102. Yan AT, Yan RT, Spinale FG, Afzal R, Gunasinghe HR, Stroud RE, McKelvie RS, Liu PP. Relationships between plasma levels of matrix metalloproteinases and neurohormonal profile in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:125-128.
103. Cahill JM, Ryan E, Travers B, Ryder M, Ledwidge M, McDonald K. Progression of preserved systolic function heart failure to systolic dysfunction -- a natural history study. *Int J Cardiol.* 2006 ;106:95-102.
104. Milani RV, Drazner MH, Lavie CJ, Morin DP, Ventura HO. Progression from concentric left ventricular hypertrophy and normal ejection fraction to left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2011 ;108:992-996.
105. Krishnamoorthy A, Brown T, Ayers CR, Gupta S, Rame JE, Patel PC, Markham DW, Drazner MH. Progression from normal to reduced left ventricular ejection fraction in patients with concentric left ventricular hypertrophy after long-term follow-up. *Am J Cardiol.* 2011 ;108:997-1001.
106. Norton GR, Woodiwiss AJ, Gaasch WH, Mela T, Chung ES, Aurigemma GP, Meyer TE. Heart failure in pressure overload hypertrophy. The relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:664-671.
107. Badenhorst D, Veliotes D, Maseko M, Tsoetsi OJ, Brooksbank R, Naidoo A, Woodiwiss AJ, Norton GR. Beta-adrenergic activation initiates chamber dilatation in concentric hypertrophy. *Hypertension.* 2003;41:499-504.
108. Gibbs M, Veliotes DG, Anamourlis C, Badenhorst D, Osadchii O, Norton GR, Woodiwiss AJ. Chronic beta-adrenoreceptor activation increases cardiac cavity size through chamber remodeling and not via modifications in myocardial material properties. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004 ;287:H2762-2767.
109. Lam CS, Liu X, Yang Q, Larson MG, Pencina MG, Aragam J, Redfield MM, Benjamin EJ, Vasan RS. Familial aggregation of left ventricular geometry and association with parental heart failure: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:492-498.

SÍNDROME METABÓLICO ¿QUEDA ESPACIO PARA ESTE CONCEPTO?

Juan Pablo González Rivas

Clínica de Estudios Cardiometabólicos los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(1): 20-27

RESUMEN

El síndrome metabólico (SMet) es un conglomerado de factores de riesgo metabólicos que aumenta en un individuo las posibilidades para desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Existe gran controversia acerca de la utilidad de este concepto. Se estima que un tercio de la población mundial cursa con SMet. Fisiopatológicamente, existen dos teorías que tratan de explicar su concepto: la obesidad y la resistencia a la insulina; esto debido, a que no todos los pacientes con resistencia a la insulina cursan con SMet, y viceversa; la búsqueda de una analogía entre ambos conceptos posiblemente sea errónea. Desde su descripción como síndrome X, diferentes asociaciones han planteado diversos criterios diagnósticos que tratan de detectar pacientes con estas alteraciones, la definición más aceptada fue la propuesta por el NCEP/ATPIII, la cual ha sufrido, desde el año 2.002 hasta la presente, escasas modificaciones; uno de los cambios más resaltantes es el ajuste de perímetro abdominal según la raza, proponiéndose recientemente para Latinoamérica: 94 cm hombres y 90 cm mujeres. El pronóstico de riesgo que establece el SMet varía notoriamente acorde a la definición aplicada y los criterios presentes. El manejo del SMet implica el control de cada una de las alteraciones halladas, lo que debilita notoriamente su necesidad diagnóstica. Se concluye que el SMet permite detectar pacientes con riesgo de ECVA y DM2, principalmente en estudios epidemiológicos, quedando un espacio para este concepto orientado primariamente al estudio de su fisiopatología y evaluación epidemiológica. Se hace una revisión del tema.

Palabras Clave: Síndrome Metabólico. Obesidad. Resistencia a la Insulina. Riesgo Cardiometabólico. Controversias.

ABSTRACT

The metabolic syndrome (MetS) is a cluster of metabolic risk factors in an individual which increase cardiovascular atherosclerotic disease (CAD) and type 2 diabetes (T2DM). This concept is not accepted completely. It is estimated that one third of people around the world have MetS. Two theories try to explain his physiopathology: obesity and insulin resistance; this because, not all patients with MetS have insulin resistance, and viceversa. The search for the analogy between these theories could be a mistake. From its description as X syndrome, many diagnosis criteria have been proposed for different associations, the NCEP/ATPIII criteria is the most accepted definition, which has suffered limited amendments since 2002; the most important change is the adjustment of waist circumference by race, recently proposing to Latin America, 94 cm for men and 90 cm for women. The predicted risk of MetS varies markedly according to the definition and criteria applied. The management of MetS involves controlling each of the alterations found; this notoriously weakens its diagnostic need. We conclude that the MetS is an instrument to detect patients at risk of CAD and T2DM, mostly in epidemiological studies, leaving a space primarily oriented to the study of pathophysiology and epidemiological evaluation of this concept. We make a revision of these topics.

Key Words: Metabolic Syndrome. Obesity. Insulin Resistance. Cardiometabolic Risk. Controversy.

El síndrome metabólico (SMet) es un conjunto de alteraciones que comprenden obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica (lipoproteína de alta densidad [HDL] baja y triglicéridos elevados), aumento de la presión arterial, hiperglucemia, estado proinflamatorio y estado protrombótico¹; condiciones éstas que ocurren en un individuo con una frecuencia mayor a la esperada por el azar. Su presencia aumenta 5 veces la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y 3 veces la incidencia de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica

(ECVA), igualmente, estos individuos son susceptibles a otros trastornos como síndrome de ovario poliquístico, hígado graso no alcohólico, asma, alteraciones del sueño y algunas formas de cáncer².

Desde hace más de un siglo se plantea la asociación de varios factores de riesgo cardiometabólico (hipertensión arterial-HTA, hiperglucemia y gota), pero no fue hasta finales del siglo pasado cuando Reaven G. describe el Síndrome X, en el cual,

Artículo recibido en: Junio 2011. Aceptado para publicación en: Diciembre 2011.

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

pacientes con resistencia a la insulina son capaces de desarrollar HTA, dislipidemia aterogénica y elevaciones de la glucemia³. Desde entonces, múltiples asociaciones han intentado etiquetar este síndrome, dando origen a una gran variedad de criterios diagnósticos, centrando sus principales discrepancias en la inclusión o no de la obesidad y la diabetes. La definición más popularmente aceptada, probablemente por su fácil aplicación, es la del Programa de Educación Nacional de Colesterol, en su III Panel del Tratamiento del Adulto (NCEP/ATPIII)¹, proponiendo la medición de sólo cinco parámetros en la identificación del denominado SMet; seguidamente, la Federación Internacional de Diabetes (IDF), la Asociación Americana del Corazón (AHA), el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI), exponen definiciones similares, centrando sus diferencias en un control más estricto de la glucemia y el ajuste del perímetro abdominal según la raza. Sin embargo, la aplicabilidad de este concepto ha generado extensas críticas, por lo que se realiza una revisión al respecto.

EPIDEMIOLOGÍA

El primer estudio de prevalencia publicado de SMet corresponde al presentado por Earl Ford en el año 2.002⁴, utilizando los datos del Examen de Muestreo Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) de los años 1.988 a 1.994, y definiendo la presencia de SMet según las pautas del NCEP/ATPIII, reportó una prevalencia global de 23,7%, en la población estadounidense. Posteriormente, el mismo autor, analiza los datos obtenidos por el NHANES de los años 1.999 a 2.002⁵, evidenciando un aumento de la prevalencia de SMet a 35,5% en menos de diez años. Al aplicar los criterios de la IDF su prevalencia aumentó a 39%.

Posteriormente se han publicado múltiples estudios de prevalencia de SMet en diferentes partes del mundo. En Latinoamérica, el primer estudio fue presentado por Flores y cols⁶, quienes evaluaron la prevalencia de SMet en el Estado Zulia-Venezuela, en 3.108 sujetos, y reportaron una prevalencia de SMet de 31,2% con la definición del NCEP/ATPIII.

FISIOPATOLOGÍA.

Se ha establecido gran controversia alrededor de la fisiopatología del SMet. Las interacciones entre el conjunto de factores de riesgo que conforman este síndrome no son completamente entendidas. Dos vertientes tratan de explicar su mecanismo: la resistencia a la insulina³ y el exceso de grasa corporal⁷.

Resistencia a la insulina: Corresponde a la alteración de la sensibilidad al efecto de la insulina,

para la captación, metabolismo y almacenamiento de la glucosa⁸. Reaven, en 1.988³, describe que la resistencia a la insulina está presente en la mayoría de los pacientes con tolerancia alterada a la glucosa y DM2, así como, en un 25% de los pacientes no obesos con tolerancia normal a la glucosa; agregando que, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora, condicionan el proceso fisiopatológico que asocia las alteraciones del metabolismo glucídico con la HTA, dislipidemia aterogénica, y el desarrollo de ECVA.

El NCEP/ATPIII¹ describe la resistencia a la insulina como un desorden metabólico asociado al SMet, más que el elemento fisiopatológico que lo sustenta, y no recomienda su identificación rutinaria. Dicha omisión no fue sorprendente debido a que las pruebas cotidianas para la determinación de resistencia a la insulina no tienen utilidad en la práctica clínica. La medición de la concentración de insulina plasmática es un sustituto para evaluar la resistencia a la insulina, pero su habilidad para predecir dicha condición es modesta, además, las técnicas utilizadas para el cálculo de insulina plasmática no se encuentran estandarizadas, y sus valores varían sustancialmente de un laboratorio a otro, finalmente, las concentraciones de insulina plasmática no han sido validadas como predictoras de ECVA^{9,10}.

No todos los pacientes con SMet, diagnosticados con los criterios del NCEP/ATPIII, cursan con resistencia a la insulina (y viceversa), pero las posibilidades de presentar resistencia a la insulina se incrementan diez veces en estos pacientes⁹.

Resistencia a la insulina e hipertensión arterial esencial (HTA esencial): Múltiples estudios han señalado la relación entre la presencia de HTA esencial y resistencia a la insulina¹¹⁻¹⁴. Se considera que esta última precede el desarrollo de HTA¹⁵. A pesar de que la prevalencia de resistencia a la insulina se encuentra aumentada en individuos con HTA, un gran número de estos no la cursan, igualmente, dichos cambios pueden ser observados en pacientes normotensos, sin que se logre establecer una relación causal entre ambos trastornos¹⁶.

Resistencia a la insulina y trastornos en el perfil lipídico: La resistencia al efecto de la insulina también compromete la acción de ésta sobre la supresión de la lipólisis, el metabolismo hepático lipídico y la concentración de los ácidos grasos plasmáticos^{3,17}. Uno de los cambios característicos en el perfil lipídico en pacientes con resistencia a la insulina es la elevación de los triglicéridos y la reducción del colesterol HDL (HDL-c)¹⁸. Los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pueden mantenerse similares a los individuos sin

resistencia a la insulina, pero sus partículas son pequeñas y densas, convirtiéndolas en altamente aterogénicas¹⁷.

Resistencia a la insulina en normopeso: La presencia de las manifestaciones previamente descritas en sujetos con normopeso (definidos por la relación peso-talla), ha dado origen al concepto de obesidad metabólica. Evidencia sugiere que estos individuos exhiben una prevalencia más alta de DM2, ECVA y otras alteraciones, que individuos con un peso similar sin resistencia a la insulina. La grasa de distribución central, sedentarismo y bajo consumo de oxígeno tisular son elementos predisponentes para el desarrollo de obesidad metabólica¹⁹.

Obesidad: La obesidad visceral es el principal predictor para desarrollar SMet en pacientes previamente sanos²⁰. El entendimiento del tejido adiposo como un órgano endocrino se ha fundamentado en el conocimiento de las interacciones originadas por moléculas sintetizadas en el adipocito. El exceso de tejido adiposo favorece la liberación de ácidos grasos no esterificados, predisponiendo a la acumulación de grasa ectópica en hígado, músculo y tejido adiposo visceral⁷. La presencia de grasa ectópica ha sido vinculada con la aparición de factores de riesgo cardiometabólico. Múltiples moléculas sintetizadas en el tejido adiposo afectan el metabolismo sistémico, entre ellas: la adiponectina, la leptina, las citoquinas inflamatorias, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno tisular (PAI-1), la resistina y el angiotensinógeno²¹. La presencia de todos estos cambios metabólicos se relacionan con el desarrollo de DM2 y ECVA⁷.

Obesidad abdominal y resistencia a la insulina: El aumento de la cantidad de grasa abdominal no ha demostrado ser elemento causal de resistencia a la insulina, o viceversa, pero se considera, que la obesidad induce el desarrollo de resistencia a la insulina²². La incapacidad del tejido adiposo de manejar el exceso de calorías se ve reflejado en un aumento del tamaño del adipocito, con una disminución en el almacenamiento de grasa del tejido adiposo, liberando una mayor cantidad de ácidos grasos libres a los tejidos periféricos (grasa ectópica)¹⁷, que se encuentran profundamente asociados con resistencia a la insulina²³. Se plantea que el exceso de ácidos grasos libres son capaces de inhibir el estímulo de la insulina para el uso muscular de la glucosa y la inhibición de la producción hepática de glucosa²². Algunos autores plantean que el exceso de grasa visceral es más peligrosa que el exceso de grasa subcutánea, debido a que la lipólisis del tejido adiposo visceral libera triglicéridos y ácidos grasos libres que van directamente al hígado²⁴. Resumen de la interacciones moleculares en la fisiopatología del

SMet: Los ácidos grasos libres liberados en grandes cantidades desde el tejido adiposo generan a nivel hepático un incremento en la producción de glucosa, triglicéridos y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), asociado a anomalías de las lipoproteínas que incluyen la reducción de las HDL. Los ácidos grasos libres también reducen la sensibilidad de la insulina en el músculo, inhibiendo la captación de glucosa mediada por la insulina; se produce un defecto en la reducción de la partición de glucosa a glicógeno y un incremento de los triglicéridos, con la consecuente elevación de la glucosa sanguínea circulante que estimula la síntesis de insulina pancreática, dando origen a la hiperinsulinemia. Ésta última, generará un aumento en la reabsorción de sodio y la hiperactivación del sistema nervioso simpático, lo que favorece la HTA. Células del tejido adiposo, que incluyen adipocitos y monocitos, sintetizan interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, entre otros compuestos, resultando en mayor resistencia a la insulina y lipólisis, con un mayor incremento de los triglicéridos y ácidos grasos libres circulantes. Las citoquinas y los ácidos grasos libres incrementan la producción de fibrinógeno y PAI-1 en el hígado y en el tejido adiposo, condicionando un estado protrombótico²⁵.

Desde el punto de vista fisiopatológico, los puntos de mayor controversia se centran en que no todos los pacientes con SMet, diagnosticados con los criterios de NCEP/ATPIII, cursan con resistencia a la insulina, la búsqueda de una analogía entre ambos conceptos posiblemente sea errónea, la similitud entre ellas se establece en que ambas (juntas o por separado) aumentan en un individuo la probabilidad de desarrollar DM2 y ECVA. Un segundo aspecto es el rol de la obesidad, debido a que sólo un cuarto de los pacientes con obesidad cursan con resistencia a la insulina³, y no todos los pacientes obesos se convierten en diabéticos. La asociación existente entre la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes aun deja muchas interrogantes²⁶.

DIAGNÓSTICO

Los más recientes criterios diagnósticos comprenden la presencia de al menos tres de las siguientes alteraciones: triglicéridos ≥ 150 mg/dL o tratamiento para triglicéridos elevados; HDL-c < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres o tratamiento para HDL-c bajo; presión arterial elevada ≥ 130 mmHg de presión sistólica o ≥ 85 mmHg de presión diastólica o tratamiento para presión arterial elevada; glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dL o tratamiento para la elevación de la glucemia; elevación de perímetro abdominal específico para cada población²⁷.

Diversos estudios han demostrado que el grado

de obesidad abdominal en el cual se inicia el incremento de riesgo es distinto en diferentes grupos de población²⁸⁻³².

Para Latinoamérica, la IDF³³, recomendó utilizar las medidas de corte de los Sur Asiáticos (≥ 90 cm para hombres y ≥ 80 cm para mujeres) hasta que existan datos disponibles. Esto dio origen a la formación del Grupo Latinoamericano para el Estudio del Síndrome Metabólico (GLESMO), quien presentó las medidas de corte para Latinoamérica, fundamentadas en un estudio transversal, que relaciona el nivel de grasa intrabdominal con el perímetro abdominal y recomienda que los valores de circunferencia abdominal para nuestra región sean de 90 cm para mujeres y 94 cm para hombres³⁴.

El diagnóstico de SMet es un tema de gran controversia. Se señala que su establecimiento (definido por los criterios del NCEP/ATP III y sus derivados) no son resultado de estudios prospectivos, o de procesos basados en la evidencia, sino en la reflexión de un panel de “expertos”, como lo señala el mismo Dr. Reaven³⁵.

Una revisión crítica realizada por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD)³⁶, resaltó cada una de las características del SMet, haciendo especial ahínco en la necesidad de no incluir en este síndrome los pacientes con DM2 o enfermedad cardiovascular. Se reitera que los clínicos deben evaluar y tratar todos los factores de riesgo cardiovascular sin etiquetar a los pacientes con el diagnóstico de SMet hasta que sea presentada mayor evidencia.

SÍNDROME METABÓLICO COMO FACTOR PRONÓSTICO

El riesgo de los pacientes que cursan con SMet para desarrollar enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular o mortalidad general, varía acorde a los componentes que lo integran.

Se desarrolló un estudio prospectivo utilizando los datos de NHANES II, con un seguimiento de 13,4 años, a 6.255 sujetos Norteamericanos; el SMet fue asociado con un aumento en la mortalidad por enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular y mortalidad total³⁷, con hazard ratio (HR) de 2.02, 1.82 y 1.40 respectivamente. El riesgo para presentar mortalidad por enfermedad coronaria varió si los criterios incluían o no pacientes con DM2. Aquellos pacientes con SMet, pero sin DM2, tenían un HR para mortalidad por enfermedad coronaria de 1,65 (95% intervalo de confianza [IC], 1,10 – 2,47), aquellos con DM2 tenían un HR de 2,87 (95% IC 1,84 – 4,47). Se observan incrementos similares

para enfermedad cardiovascular.

El riesgo de mortalidad también varía de acuerdo al tipo de definición aplicada. En el Estudio del Corazón en San Antonio³⁸, con un seguimiento de 12,7 años, se evaluaron 2.815 sujetos para conocer la relación entre las definiciones del NCEP/ATPIII y la Organización Mundial de la Salud (OMS), con la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas. La definición del SMet-ATPIII tuvo un HR de 2,53 (95% IC, 1,74–3,67) para mortalidad cardiovascular y 1,47 (95% IC, 1,13–1,92) para mortalidad total. Mientras la definición de SMet-OMS mostró un HR 1,63 (95% IC, 1,13–2,36) para mortalidad cardiovascular y 1,27 (95% IC, 0,97–1,66) para mortalidad total, siendo este último no significativo.

Así mismo, la incidencia de eventos cardiovasculares y de DM2 varía acorde al número de elementos que componen el diagnóstico. En el Estudio de Prevención Coronaria en el Oeste de Escocia (WOSCOPS)³⁹, participaron 6.447 hombres para predecir eventos cardiovasculares, y 5.974 de estos para predecir incidencia de DM2, en 4,9 años de seguimiento; se evidenció que la presencia de SMet incrementaba el riesgo de eventos cardiovasculares en 76% (HR 1,76 [95% IC, 1,44 – 2,15]), y el riesgo para DM2 fue de 3,50 (95% IC, 2,51 – 4,90).

En hombres con más de 4 de los componentes del diagnóstico de SMet -definidos por NCEP/ATPIII- el riesgo para presentar eventos cardiovasculares aumentó a 3,7 y la incidencia de DM2 a 24,5 veces.

La aseveración de que el SMet incrementa en 5 veces la incidencia de DM2 y 3 veces la incidencia de ECVA tiene una connotación netamente epidemiológica, el transpolar esta generalidad a la individualidad de un paciente lleva implícito un gran margen de error. En este caso, la estimación del riesgo debería ser ajustado en base a la definición aplicada y a los criterios existentes en el individuo.

TRATAMIENTO

El objetivo primario en el manejo del paciente con SMet es reducir el riesgo para desarrollar ECVA⁴⁰. Esto requiere el tratamiento de sus principales causas (estilo de vida sedentario - dieta inapropiada), así como, el tratamiento de cada uno de los elementos que lo compone⁴¹. Sin embargo, no existen pautas terapéuticas acorde a las combinaciones de los criterios resultantes³⁶, por lo que su manejo se enfoca en la perspectiva individual de cada trastorno.

Modificaciones Dietéticas: La ingesta elevada de azúcares simples se asocia con resistencia a la insulina, DM2, hipertrigliceridemia y reducción del HDL-c⁴². La dieta recomendada debe ser

individualmente planificada acorde al grado de sobrepeso, a fin de crear un déficit de 500 a 1.000 kcal/día⁴³. Se recomienda que la alimentación sea con baja ingesta de grasas saturadas, grasas trans y colesterol; reducir el consumo de azúcares simples e incrementar la ingesta de frutas, vegetales y grano entero⁴⁴.

Inactividad Física: El realizar al menos 30 minutos de actividad física de moderada intensidad, preferiblemente de forma diaria puede prevenir, y a su vez, favorecer el tratamiento de los factores de riesgo para ECVA, incluyendo HTA, resistencia a la insulina, triglicéridos elevados, HDL-c bajo y obesidad⁴⁵.

Sobrepeso y obesidad: Existen una variedad de opciones efectivas para el manejo del paciente con sobrepeso y obesidad, las cuales incluyen: terapia dietética, actividad física, farmacoterapia, cirugía, y sus combinaciones⁴⁶. La meta inicial recomendada implica la reducción del 7 -10 % de su peso base, el cual debe ser alcanzado en el lapso de 6 meses del inicio de la terapia⁴³.

Dislipidemia aterogénica: Deben recomendarse los cambios en el estilo de vida en todo paciente que curse con dislipidemia. En pacientes con SMet la dislipidemia característica es la elevación de los triglicéridos y la reducción del HDL-c, por lo que se debe considerar el uso de fibratos o niacina⁴⁷.

Presión arterial elevada: Los pacientes hipertensos con SMet son considerados de alto riesgo cardiovascular, por lo que, a pesar de que no se ha investigado el valor óptimo de presión arterial en estos pacientes, se recomienda establecer una meta por debajo de 130/85 mmHg⁴⁸. Los betabloqueantes y los diuréticos tiazídicos a altas dosis han demostrado un aumento en la incidencia de DM2 y alteraciones en el perfil lipídico⁴⁹⁻⁵², por lo que no son recomendables en pacientes con SMet, a menos que tengan indicaciones específicas. Se considera de primera elección el uso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)^{52,53}. En caso de ser necesaria la combinación de terapia, los calcioantagonistas son metabólicamente neutros, o un diurético tiazídico a dosis bajas puede ser útil⁴⁸.

Hiper glucemia y resistencia a la insulina: Múltiples estudios señalan que los cambios en el estilo de vida en individuos con alto riesgo para el desarrollo de DM2 son altamente efectivos en la reducción de la aparición de esta enfermedad⁵⁴⁻⁵⁶. Algunas intervenciones farmacológicas reportan beneficio en la prevención o retraso de la incidencia de

DM2. El estudio llevado a cabo por el Programa de Prevención de la Diabetes (DPP)⁵⁷ incluyó 3.224 pacientes no diabéticos, con glicemia alterada en ayunas (GAA) o intolerancia a la glucosa (ITG), los cuales fueron aleatorizados para recibir placebo, metformina o intervención de estilo de vida. Con un promedio de seguimiento de 2,8 años, la incidencia cruda de DM2 fue de 11, 7.8 y 4.8 casos por cada cien personas/año para el grupo placebo, metformina e intervención de estilo de vida respectivamente. La incidencia de diabetes fue 58 % más baja en el grupo de intervención del estilo de vida, y 31 % más baja en el grupo de metformina contra placebo. La incidencia de DM2 fue 39 % más baja en el grupo de intervención de estilo de vida con respecto a metformina.

Estado protrombótico: En pacientes con SMet se encuentran elevados los factores de coagulación (fibrinogeno, PAI-1, entre otros), los cuales favorecen la presencia de eventos trombóticos, pudiendo ser reducidos con el uso de la aspirina, por lo que se recomienda su utilización profiláctica en aquellos pacientes con un riesgo > 10% a desarrollar un evento coronario en 10 años⁵⁸.

Estado proinflamatorio: Los cambios en el estilo de vida, especialmente reducción de peso, disminuyen la concentración de citoquinas y mitigan el estado inflamatorio^{31,49}. Adicionalmente, en pacientes aparentemente sanos, con concentraciones de colesterol LDL normal, quienes cursan con elevación de la proteína C reactiva (PCR), el uso de 20 mg de rosuvastatina al día reduce consistentemente la aparición de eventos cardiovasculares⁵⁹. Basado en estos hallazgos presentados por el estudio JUPITER, la Guía para la Evaluación de Riesgo Cardiovascular en Adultos Asintomáticos⁶⁰ recomienda, con nivel de evidencia B, que en hombres con 50 o más años de edad, o mujeres de 60 o más años de edad, con concentraciones de colesterol LDL menor a 130 mg/dL, que no estén recibiendo terapia para dislipidemia, remplazo hormonal o tratamiento inmunosupresor, sin enfermedad coronaria, DM2, enfermedad renal crónica, condiciones inflamatorias severas o contraindicación para estatinas, la medición de PCR puede ser útil en la selección de pacientes para terapia con estatinas.

CONCLUSIONES

El SMet es una entidad clínica que no ha sido aceptada de forma universal, poniéndose en tela de juicio su utilidad. Incluso, se ha señalado el término de “batalla”, para describir las posturas encontradas entre la ADA y la AHA, por lo que ambas asociaciones publicaron una posición conjunta en la que se hace énfasis a la importancia del reconocimiento y tratamiento de los factores

de riesgo cardiometabólico, en especial, en los cambios de estilo de vida⁶¹. Se puede concluir que el SMet es una herramienta que permite detectar pacientes con riesgo para desarrollar DM2 y ECVA, principalmente en estudios epidemiológicos. En el ejercicio clínico, su diagnóstico, probablemente, encuentra su única ventaja en la percepción integral del paciente. Fisiopatológicamente no se debe establecer una igualdad que es inexistente (con la evidencia presentada hasta la fecha) entre el SMet y la resistencia a la insulina. Queda un espacio para este concepto orientado primariamente al estudio de su fisiopatología y evaluación epidemiológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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;106:3143-3146.
2. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e13-18.
3. Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359.
5. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care* 2005;28:2745-9.
6. Florez H, Silva E, Fernández V, Ryder E, Sulbarán T, Campos G, Calmon G, Clavel E, Castillo-Florez S, Goldberg R. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:63-77.
7. Grundy SM. Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk Factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:399-404.
8. Anderwald C. Novel Aspects on Insulin Resistance: A Quick Overview. *Endocrinologist* 2009;19:302-305.
9. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:1195-200.
10. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000;23:171-175.
11. Lucas C, Estigarribia J, Darga L, Reaven G. Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension* 1985;7:702-706.
12. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkil A, Shefi M, Shitrit A, A F. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-817.
13. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico M, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-357.
14. Shen D-C, Shieh S-M, Fuh MM-T, Wu D-A, Chen Y-DI, Reaven GM. Resistance to Insulin-Stimulated-Glucose Uptake in Patients with Hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:580-583.
15. Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I. Risk factors for the development of hypertension: a 10-year longitudinal study in middle-aged men. *J Hypertens* 1991;9:217-223.
16. Reaven GM. Insulin Resistance/Compensatory Hyperinsulinemia, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2399-403.
17. Cefalu W, Cannon C. Atlas of Cardiometabolic Risk: Informa healthcare; 2007.
18. Glueck CJ, Khan NA, Umar M, Uppal MS, Ahmed W, Morrison JA, Goldenberg N, Wang P. Insulin resistance and triglycerides. *J Investig Med* 2009;57:874-881.
19. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998;47:699-713.
20. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP, Haffner SM, Wagenknecht L. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004;27:788-793.
21. Scherer PE. Adipose Tissue. *Diabetes* 2006;55:1537-1545.
22. Klein S. The case of visceral fat: argument for the defense. *J Clin Invest* 2004;113:1530-1532.
23. Moller DE, Kaufman KE. Metabolic Syndrome: A Clinical and Molecular Perspective. *Annu Rev Med* 2005;56:45-62.
24. Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1990;10:493-496.
25. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic

- syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428.
26. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, Smith RJ, Smith SR. Obesity and Type 2 Diabetes: What Can Be Unified and What Needs to Be Individualized? *Diabetes Care* 2011;34:1424-1430.
 27. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
 28. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report on a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894) Geneva, Switzerland: World Health Organization 2000.
 29. Health Canada. Canadian Guidelines for Body Weight Classification in Adults. Ottawa, Canada: Health Canada Publications Centre 2003:Publication ID No. 4645. ISBN 0-662-33431-0.
 30. Khan NA, McAlister FA, Rabkin SW, Padwal R, Feldman RD, Campbell NR, Leiter LA, Lewanczuk RZ, Schiffrin EL, HM, Arnold M, Moe G, Campbell TS, Herbert C, Milot A, Stone JA, Burgess E, Hemmelgarn B, Jones C, Laroche P, Ogilvie RI, Houlden R, Herman RJ, Hamet P, Fodor G, Carruthers G, Cullerton B, Dechamplain J, Pylypchuk G, Logan AG, Gledhill N, Petrella R, Tobe S, Touyz RM. Canadian Hypertension Education Program. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension, part II: therapy. *Can J Cardiol* 2006;22:583-593.
 31. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL. ESC Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis* 2007;194:1-45.
 32. Examination Committee of Criteria for "Obesity Disease" in Japan; Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for "obesity disease" in Japan. *Circ J* 2002;66:987-992.
 33. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. 2005. Available in www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf.
 34. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juarez X, Uriza F, Gomez A, Ponte C. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:243-247.
 35. Reaven GM. The metabolic syndrome: Requiescat in pace. *Clin Chem* 2005;51:931-938.
 36. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-2304.
 37. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245-1250.
 38. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program Versus World Health Organization Metabolic Syndrome in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004;110:1251-1257.
 39. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DSJ, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the west of Scotland coronary prevention study. *Circulation* 2003;108:414-419.
 40. Florez H, Goldberg R. Metabolic syndrome revisited. *Int Diabetes Monitor* 2006;18:1-8.
 41. Batsis JA, Nieto-Martinez RE, Lopez-Jimenez F. Metabolic Syndrome: from global epidemiology to individualized medicine. *Clin Pharmacol Therap* 2007;82:1-16.
 42. Matía P, Lecumberri E, Calle A. Nutrición y Síndrome Metabólico. *Rev Esp Salud Pública* 2007;81:489-505.
 43. The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. North American Association for the Study of Obesity. 2000: available in www.nhlbi.nih.gov
 44. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW, Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St. Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines : Revision 2000: A statement for Healthcare Professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102:2284-2299.
 45. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK. Exercise and Physical Activity in the Prevention and Treatment

- of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Statement From the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-3116.
46. Snow V, Barry P, Fitterman N, Qaseem A, Weiss K. Pharmacologic and Surgical Management of Obesity in Primary Care: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005;142:525-531.
47. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. NCEP Report. *Circulation* 2004;110:227-239.
48. Mancia G, Backer GD, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier S, Zanchetti A. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev Esp Cardiol* 2007;60:968.e1-e94.
49. Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2001;2:275-280.
50. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998;11:1258-1265.
51. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
52. Mancia G, Grassia G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3-10.
53. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004;22:1453-1458.
54. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Aunola S, Cepaitis Z, Moltchanov V, Hakumaki M, Mannelin M, Martikkala V, Sundvall J, Uusitupa M, the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes Mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
55. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
56. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, Uusitupa M, Tuomilehto J. The finnish diabetes prevention study (DPS). *Diabetes Care* 2003;26:3230-3236.
57. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
58. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation* 2004;109:551-556.
59. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
60. Greenland P, Alpert JS, Beller EJ, Benjamin MJ, Budoff ZA, Fayad E, Foster MA, Hlatky JM, Hodgson FG, Kushner MS, Lauer LJ, Shaw SC, Smith J, Allen J, Taylor WS, Weintraub, Wenger NK. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2182-2199.
61. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: A call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation* 2006;113:2943-2946.

ESTRATIFICACIÓN SOCIOECONÓMICA, ESTADO NUTRICIONAL Y LÍPIDOS PLASMÁTICOS EN ESCOLARES VENEZOLANOS.

Nelina Ruiz^{1,2}, Virgilio Bosch³, Virginia Rodríguez¹, Milagros Espinoza^{4,5}.

¹Departamento de Morfofisiopatología. Escuela de Bioanálisis. Universidad de Carabobo. ²Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. ³Sección de Lipidología del Instituto de Medicina Experimental, Universidad Central de Venezuela. ⁴Departamento de Investigación y Desarrollo Profesional. Escuela de Bioanálisis. Universidad de Carabobo. ⁵Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(1): 28-37

RESUMEN

Objetivo: Asociar el perfil antropométrico y lipídico con el estatus socioeconómico en un grupo de niños venezolanos en edad escolar de clase alta, media y en pobreza crítica.

Métodos: Se estudiaron 161 niños con edades entre 7-9 años de tres estratos socioeconómicos (ESE): alto o II (n=50), medio o III (n=58), pobreza crítica o V (n=53) según Método de Graffar-Méndez Castellano. Se determinó peso y talla; se midió colesterol total (CT), triglicéridos (TGL) y colesterol unido a HDL (HDLc) en plasma mediante métodos enzimáticos-colorimétricos. Se calcularon el índice de masa corporal (IMC), colesterol unido a LDL (LDLc) e índices de riesgo cardiovascular.

Resultados: La frecuencia de exceso de peso fue mayor en los estratos II y III mientras que el déficit de peso fue más frecuente entre los niños de ESE V, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Después de ajuste por género e IMC, los niños de estrato III presentaron valores significativamente más elevados de TGL, colesterol noHDL, relación CT/HDLc, relación LDLc/HDLc y TGL/HDLc así como cifras de HDLc más bajas en comparación con los niños de estrato II o alto. Comparados con los niños de estrato alto, los niños de estrato V (pobreza crítica) también mostraron valores significativamente más altos de TGL, relación CT/HDLc, relación LDLc/HDLc y TGL/HDLc mientras que sus niveles de HDLc fueron más bajos. El número de casos de hipertrigliceridemia, HDLc bajo, relación CT/HDLc elevada, relación LDLc/HDLc elevada y relación TGL/HDLc elevada fue más alto en los estratos III y V en comparación con el estrato II, siendo esto último más evidente en el grupo de clase media.

Conclusiones: Los escolares de estrato medio y bajo mostraron un perfil lipídico de mayor riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares que los niños de estrato II, coexistiendo mayor frecuencia de obesidad y dislipidemias en el estrato medio.

Palabras clave: perfil lipídico, lipoproteínas, obesidad, estrato socioeconómico, escolares.

ABSTRACT

Objective: To associate anthropometric and lipid profile with socioeconomic status in a group of Venezuelan schoolchildren from high class, medium class or in extreme poverty.

Methods: We studied 161 children aged 7-9 years old from three socioeconomic strata: high or II (n = 50), medium or III (n = 58), extreme poverty or V (n = 53) according to the method of Graffar-Mendez Castellano. Weight and height were recorded; total cholesterol, triglycerides and HDL cholesterol in plasma were measured by enzymatic-colorimetric methods. Body mass index (BMI), LDL cholesterol and cardiovascular risk indices were calculated.

Results: The frequency of overweight was higher in high and middle class while underweight was more prevalent in low class children, although no significant differences. After adjustment for gender and BMI, middle class children showed significantly lower HDL cholesterol levels and higher values of triglyceride, non-HDL cholesterol, total cholesterol/HDL cholesterol ratio, LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio and triglyceride/HDL cholesterol ratio compared with high class children. Compared to high class children, children in extreme poverty showed significantly lower HDL cholesterol and higher levels of triglyceride,

Artículo recibido en: Octubre 2011. **Aceptado para publicación en:** Diciembre 2011.

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

total cholesterol/HDL cholesterol ratio, LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio and triglyceride/HDL cholesterol ratio.

The number of cases of hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, elevated total cholesterol/HDL cholesterol ratio and elevated triglyceride/HDL cholesterol ratio was higher in middle and low class children compared to high class children, this finding was most evident in the group of middle class.

Conclusions: An increased cardiovascular risk profile was observed in low and middle children, coexisting higher frequency of obesity and dyslipidemia in the middle class.

Key words: Lipid profile, lipoproteins, obesity, socioeconomic status, schoolchildren.

INTRODUCCIÓN

En Venezuela, las enfermedades cardiovasculares ocupan la primera causa de mortalidad entre la población adulta¹. Aunque las manifestaciones clínicas de la arteriosclerosis aparecen en las edades avanzadas, las lesiones primarias aterogénicas o estrias grasas ya se observan en los niños de edad escolar². El rol etiopatogénico del colesterol en la formación de la placa ateromatosa es claro así como el aumento del riesgo cardiovascular al incrementarse el colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad (LDL) en sangre. Adicionalmente, el aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y la disminución del colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad (HDL) también son factores de riesgo independientes para enfermedad cardíaca coronaria³.

Las evidencias señalan que las alteraciones del perfil lipídico que se demuestran en la infancia frecuentemente se arrastran consigo a la adolescencia y posteriormente a la adultez⁴, indicando la importancia de la detección precoz de las mismas. Por otra parte, en países en desarrollo, la prevalencia de obesidad se ha incrementado de forma alarmante entre adultos y niños⁵, generando gran preocupación dado que el exceso de peso se asocia a un mayor riesgo cardiometabólico, al favorecer cambios en el metabolismo de las lipoproteínas, entre otros. De modo similar a las dislipidemias, el sobrepeso de la infancia también tiende a persistir con el avance de la edad⁶.

El mantenimiento de un peso adecuado y del perfil lipídico dentro de los límites recomendados depende en buena medida de la ingesta dietaria, la cual a su vez está fuertemente condicionada por el estatus socioeconómico (ESE) del individuo. En los países desarrollados se ha descrito una tendencia inversa entre ESE y obesidad⁷, encontrándose mayor frecuencia de malnutrición por exceso entre los individuos de estrato bajo, por el contrario, en países en desarrollo la tendencia parece ser directa⁸. Asociación similar se ha informado para los lípidos plasmáticos⁹.

Si bien se ha abordado la influencia de los factores sociales sobre la salud de los niños en la población

venezolana, la gran mayoría de los trabajos no solo realizados dentro del país sino también fuera de sus fronteras contrastan los ESE extremos, sin ocuparse de la clase media. Considerando todo lo anteriormente expuesto, el propósito de este estudio fue asociar el perfil antropométrico y lipídico con el ESE en escolares venezolanos de clase alta, media y en pobreza crítica.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio analítico-transversal realizado en siete unidades educativas ubicadas en el municipio de Naguanagua, del Edo. Carabobo, Venezuela. Dicho municipio cuenta con sectores de diferentes ESE, por lo que la selección de las escuelas se realizó por conveniencia tomando en cuenta su ubicación en comunidades con predominio de individuos en pobreza crítica, clase media o alta. Todas las escuelas seleccionadas fueron de carácter público a excepción de una a la cual asistieron todos los niños de clase alta evaluados en este trabajo.

La muestra estuvo constituida por 161 niños entre 7 y 9 años que asistieron a las unidades educativas seleccionadas entre 2006 y 2007. Se realizó un muestreo no probabilístico e intencional, para lo que se obtuvo un registro escrito de todos los alumnos matriculados cuyas edades oscilaron entre 7 y 9 años para el momento de la selección. Se envió citación a los representantes de los niños indicando las condiciones para la toma de una muestra de sangre en ayunas. Mediante encuesta al representante, se obtuvieron datos personales del niño (nombre completo, fecha de nacimiento, edad cronológica, dirección actual), datos socio-demográficos (lugar de nacimiento, nivel de educación que cursaba), datos socioeconómicos (estrato socioeconómico), antecedentes biomédicos (antecedentes médicos personales y enfermedades actuales así como historia familiar de enfermedad arteria coronaria prematura) y tratamiento con medicamentos y/o suplementos nutricionales.

La encuesta permitió verificar el cumplimiento de los siguientes criterios de inclusión: edad comprendida entre 7 y 9 años; pertenecer al estrato II (clase media alta), estrato III (clase media media) o al estrato V (pobreza crítica) según metodología de Graffar modificada por Méndez-Castellano; aparentemente

sano, sin diagnóstico médico de proceso infeccioso-inflamatorio agudo (ej. bronquitis, amigdalitis/faringitis, otitis, neumonía, asma, hepatitis, varicela, sarampión); sin antecedentes personales de patologías como enfermedades neurológicas, diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad renal. Por cada niño que no cumplió los criterios de inclusión o no asistió al llamado se citó otro hasta completar la evaluación de por lo menos 50 niños de cada ESE estudiado. Se excluyeron de la muestra los niños que el día de la evaluación presentaron fiebre, tos con expectoración, respiración forzada, lesiones eruptivas cutáneas, dolor de garganta o de oído, piel icterica, así como aquellos que no asistieron a la unidad educativa por causa de enfermedad en los siete días previos a la evaluación o que estaban siendo tratados con esteroides. Se cumplieron todos los acuerdos de la Declaración de Helsinki, obteniéndose consentimiento informado firmado de los representantes. El protocolo de estudio fue conocido y aprobado por el Director de cada una de las unidades educativas.

Previo ayuno de 12-14 horas, el mismo día de la encuesta se extrajo a cada niño 8 mL de sangre por punción venosa en el pliegue del codo, distribuyéndose en dos tubos Vacutainer® (Becton Dickinson, USA) con EDTA. Dentro de las dos horas siguientes a la toma de muestra se separó el plasma por centrifugación (10 min. a 1000 g), el cual se almacenó a -70°C en tubos ependorff hasta el momento en que se efectuaron los análisis. Los niveles plasmáticos de colesterol total (CT), colesterol unido a HDL (HDLc) y triglicéridos (TGL) fueron determinados mediante métodos enzimáticos colorimétricos (Laboratorio CienVar); el colesterol unido a LDL (LDLc) se determinó mediante la fórmula de Friedewald, donde: $\text{LDLc} = [\text{Colesterol total} - (\text{HDLc} + \text{Triglicéridos}/5)]$. Se calcularon los siguientes índices de riesgo cardiovascular: CT/HDLc, LDLc/HDLc, TGL/HDLc y colesterol noHDL (CT-HDLc).

Los valores de CT y TGL se ubicaron en las distribuciones percentilares según edad y género del Proyecto Venezuela¹⁰ y se consideraron elevados cuando se encontraron por encima del percentil 90. Los puntos de corte para LDLc elevado y HDLc bajo fueron: ≥ 130 mg/dL y < 40 mg/dL, respectivamente¹¹. Niveles de colesterol noHDL ≥ 144 mg/dL fueron considerados elevados¹². En vista de que hasta el momento no existen puntos de corte para las relaciones CT/HDLc, LDLc/HDLc y TGL/HDLc en niños, se aplicaron los empleados en adultos: CT/HDLc $\geq 5,0$, LDLc/HDLc $\geq 3,5$ y TGL/HDLc $\geq 3,5$ ^{13,14}.

Se determinó el peso de los niños utilizando balanza digital (Marca Tanita, precisión 0,1 kg), llevando a cero el instrumento antes de cada pesada¹⁵. Para

medir la talla se empleó una cinta métrica adosada a una pared (precisión 0,1 cm); el niño se colocó de pie, con la cabeza en plano de Frankfort y se le pidió relajar los hombros para evitar lordosis¹⁵. Para realizar ambas medidas antropométricas el niño se mantuvo descalzo, sin medias y con el uniforme escolar (en los casos en los que fue posible, el niño se pesó vistiendo solo franelilla, short y ropa interior); se retiró todo tipo de accesorio o prenda como correas, pulseras, cadenas, zarcillos, cintillos, ganchos o cualquier otro adorno de cabello. El estado nutricional antropométrico se determinó mediante el cálculo del índice de masa corporal (IMC-kg/m²). El IMC se ubicó en la distribución percentilar según edad y género del Proyecto Venezuela¹⁰, clasificándose los niños evaluados en tres grupos: bajo peso (\leq al percentil 10), normopeso (por encima del percentil 10 y \leq al percentil 90), sobrepeso/obesidad ($>$ al percentil 90)¹⁶.

La estratificación socioeconómica se realizó a través del Método de Graffar-modificado para Venezuela por Hernán Méndez Castellano¹⁷. Este método consta de cuatro variables a evaluar: profesión del jefe de familia, nivel de instrucción de la madre, fuente principal de ingreso de la familia, condiciones de la vivienda. Cada variable está conformada a su vez por 5 ítems de posibles respuestas, los cuales le corresponde una ponderación decreciente del 1 al 5. La suma de la ponderación obtenida en las cuatro variables evaluadas determinó el estrato al cual perteneció el niño, de acuerdo a la escala de ponderación que provee el método: estrato I o clase alta (4-6 puntos), estrato II o clase media alta (7-9 puntos), estrato III o clase media media (10-12 puntos), estrato IV o clase obrera (13-16 puntos) y estrato V o pobreza crítica (17-20 puntos).

Se calcularon estadísticos descriptivos de tendencia central y de dispersión, frecuencias absolutas y relativas. Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para conocer si las variables siguieron la distribución normal. La prueba t-Student o U de Mann-Whitney, según el caso, sirvieron para comparar las variables clínicas y bioquímicas según género y edad. Se compararon los indicadores del perfil lipídico de acuerdo al ESE mediante Análisis de Varianza de un Factor (ANOVA) o Prueba de Kruskal Wallis, según el caso, con Prueba post-hoc de Bonferroni. Adicionalmente, se realizó un análisis multivariante usando el modelo lineal general (General Linear Model ó GLM), incluyendo los indicadores del perfil lipídico determinados como variables dependientes, el ESE como variable independiente y el género e IMC como covariables. Se aplicó transformación logarítmica a las variables que no siguieron la distribución normal previo a introducirse en el GLM. Se empleó la prueba de Chi-cuadrado para asociar el ESE con la distribución de los niños según IMC y con la frecuencia de alteraciones

lipídicas. El paquete estadístico utilizado fue PASW Statistics Multilinguaje versión 18.0 y el nivel de significancia empleado fue $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 161 niños en edad escolar, siendo 68 (42,2%) de género femenino y 93 (57,8%) de género masculino. La distribución de la muestra según ESE fue la siguiente: 31,1% ($n=50$; 15 niñas y 35 niños) de estrato II, 36,0% ($n=58$; 29 niñas y 29 niños) de estrato III y 32,9% ($n=53$; 24 niñas y 29 niños) de estrato V; esta distribución no difirió según género. La edad promedio del grupo estudiado fue de $8,0 \pm 0,0$ años; 57 niños (35,4%) tuvieron 7 años, 52 (32,2%) tuvieron 8 años e igual número se encontró en el grupo de los 9 años (32,2%). Ni la edad promedio ni la distribución etaria difirieron según género o ESE. Entre los estratos socioeconómicos estudiados no se observaron diferencias significativas en relación a la distribución de los niños con historia familiar de enfermedad arterial coronaria prematura (4,0% para el estrato II, 5,2% para el estrato III y 5,7% para el estrato V). La Tabla I muestra las variables antropométricas y bioquímicas en el grupo total y según género, observándose que las concentraciones de CT, TGL, colesterol noHDL y las relaciones CT/HDLc y TGL/HDLc fueron significativamente más altas en las niñas. Por otra parte, como se esperaba, el peso, talla e IMC se incrementaron con la edad no

estratos II y III que en el estrato V, mientras que el déficit de peso fue más frecuente entre los niños de

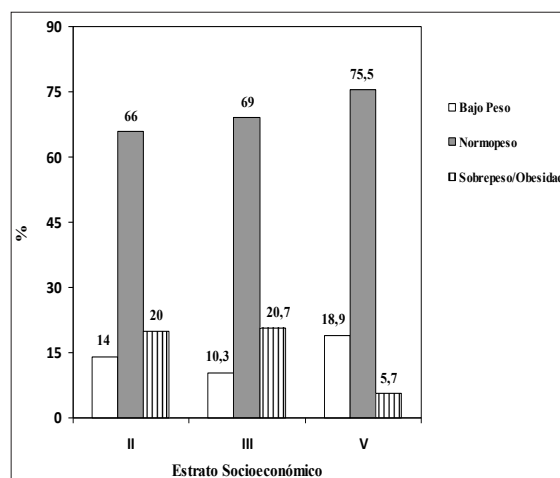


Fig. 1. Distribución de los niños estudiados según índice de masa corporal y estrato socioeconómico. $n=50$ (estrato II), 58 (estrato III), 53 (estrato V). Porcentajes calculados con base al número total de niños en cada estrato socioeconómico.

menor ESE, aunque no se demostraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,151$) (Fig. 1). Con excepción del LDLc, todos los indicadores del perfil lipídico determinados además de las relaciones de riesgo cardiovascular calculadas variaron con el ESE (Tabla II). La concentración media de CT en los niños de estrato III fue más elevada con respecto a los de estrato V. En comparación con los escolares de estrato II, los niños ubicados en los estratos III y V mostraron niveles medios de TGL y LDLc/HDLc más elevados así como de HDLc más bajos. El colesterol noHDL y las relaciones CT/HDLc y TGL/HDLc fueron significativamente mayores en los niños de estrato III con respecto a los otros dos ESE estudiados. Por último, la relación CT/HDLc

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

Variable	Femenino (n=68)	Masculino (n=93)	Grupo Total (n=161)
Edad (años)	$8,0 \pm 10,5$	$8,0 \pm 0,8$	$8,0 \pm 0,8$
Peso (Kg)	$28,7 \pm 7,4$	$28,7 \pm 7,5$	$28,7 \pm 7,4$
Talla (mts)	$1,30 \pm 7,9$	$1,29 \pm 6,9$	$1,30 \pm 7,3$
IMC (kg/m^2)	$16,5 \pm 2,7$	$16,8 \pm 3,0$	$16,7 \pm 2,8$
CT (mg/dL)	$149,2 \pm 29,5^*$	$138,9 \pm 30,9$	$143,0 \pm 30,6$
LDLc (mg/dL)	$89,3 \pm 24,2$	$83,2 \pm 26,8$	$85,1 \pm 25,8$
HDLc (mg/dL)	$38,2 \pm 11,2$	$40,0 \pm 12,0$	$39,2 \pm 11,8$
TGL (mg/dL)	$78,4 \pm 38,6^{**}$	$56,7 \pm 24,0$	$66,0 \pm 32,8$
Colesterol noHDL (mg/dL)	$111,0 \pm 27,6^*$	$98,8 \pm 30,9$	$104,0 \pm 30,1$
CT/HDLc	$4,16 \pm 1,18^*$	$3,74 \pm 1,30$	$3,91 \pm 1,26$
LDLc/HDLc	$2,47 \pm 0,84$	$2,28 \pm 1,04$	$2,36 \pm 0,96$
TGL/HDLc	$2,38 \pm 1,59^{**}$	$1,62 \pm 1,01$	$1,94 \pm 1,34$

Resultados expresados como media aritmética \pm desviación estándar. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. Prueba de t-Student o U de Mann-Whitney según el caso. IMC: índice de masa corporal; CT: colesterol total; LDLc: colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad; HDLc: colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad; TGL: triglicéridos.

así los indicadores del perfil lipídico medidos. El IMC se elevó progresivamente con el ESE encontrándose diferencias significativas entre el estrato V (pobreza crítica) y el estrato II ó alto ($15,8 \pm 1,9$ vs. $17,8 \pm 3,0$ kg/m^2 ; $p < 0,05$). En el grupo total de niños estudiados 14,3% presentó bajo peso y 15,5% sobrepeso/obesidad. La frecuencia de niños con exceso de peso fue más elevada en los

Tabla II. Perfil lipídico según estrato socioeconómico.

Indicador	ESE		
	II (n=50)	III (n=58)	V (n=53)
CT (mg/dL)	$145,0 \pm 31,8$	$150,9 \pm 33,2^{b,c}$	$133,8 \pm 23,8$
TGL (mg/dL)	$47,3 \pm 18,0$	$80,4 \pm 35,8^{c,e}$	$66,6 \pm 31,6^a$
LDLc (mg/dL)	$85,8 \pm 27,9$	$88,0 \pm 28,0$	$83,4 \pm 21,2$
HDLc (mg/dL)	$49,9 \pm 11,1$	$33,1 \pm 8,5^c$	$36,7 \pm 9,2^a$
Colesterol noHDL (mg/dL)	$95,2 \pm 28,5$	$117,8 \pm 32,2^{b,c}$	$96,7 \pm 23,8$
CT/HDLc	$3,0 \pm 0,7$	$4,8 \pm 1,4^{b,c}$	$3,8 \pm 0,9^a$
LDLc/HDLc	$1,8 \pm 0,7$	$2,8 \pm 1,1^c$	$2,4 \pm 0,8^a$
TGL/HDLc	$1,0 \pm 0,5$	$2,7 \pm 1,5^{b,c}$	$2,0 \pm 1,1$

Resultados expresados como media aritmética \pm desviación estándar. * $p < 0,01$. ANOVA o Prueba Kruskal-Wallis entre estratos socioeconómicos. a II vs. V, b III vs. V. c II vs. III. ESE: estrato socioeconómico; CT: colesterol total; LDLc: colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad; HDLc: colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad; TGL: triglicéridos.

también fue más elevada en los niños de menor ESE en comparación con los escolares de estrato II.

El análisis multivariante usando GLM demostró que, después de ajustar por género e IMC, los niños de estrato III (medio) presentaron valores significativamente más elevados de TGL, colesterol noHDL, relación CT/HDLc, relación LDLc/HDLc y TGL/HDLc así como cifras de HDLc más bajas en comparación con los niños de estrato II o alto (categoría de referencia) (Tabla III). Comparados con los niños de estrato alto, los niños de estrato V (pobreza crítica) también mostraron valores significativamente más altos de TGL, relación CT/HDLc, relación LDLc/HDLc y TGL/HDLc mientras que sus niveles de HDLc fueron más bajos. Solo la concentración de TGL y la relación TGL/HDLc se asociaron significativamente con el género y el IMC (datos no demostrados).

En el grupo total, la distribución de frecuencia de alteraciones del perfil lipídico fue la siguiente: 5,1% de los niños presentaron hipercolesterolemia, 9,6% hipertrigliceridemia, 4,5% presentó valores de LDLc elevados, 59,9% HDLc bajo, 8,9% colesterol noHDLc elevado, 15,9% relación CT/HDLc alta, 12,1% relación LDLc/HDLc alta y 15,9% relación TGL/HDLc elevada. En la Figura 2 se observa la distribución de las alteraciones

Tabla III. Análisis multivariante del perfil lipídico y estrato socioeconómico.

	ESE V (pobreza crítica)			ESE III (medio)		
	β (ES)	IC (95%)	p	β (ES)	IC (95%)	p
CT	-10,374 (6,227)	-22,680;1,932	0,098	7,187 (5,986)	-4,642;19,016	0,232
TGL	0,139 (0,040)	0,060;0,218	0,001	0,205 (0,038)	0,129;0,281	<0,001
LDLc	-1,158 (5,485)	-11,998;9,681	0,833	3,797 (5,272)	-6,622;14,216	0,473
HDLc	-0,138 (0,021)	-0,180;-0,096	<0,001	-0,179 (0,020)	-0,219;-0,139	<0,001
Colesterol noHDL	2,940 (6,026)	-8,969;14,849	0,626	23,651 (5,792)	12,204;35,098	<0,001
CT/HDLc	0,101 (0,024)	0,053;0,149	<0,001	0,193 (0,023)	0,147;0,239	<0,001
LDLc/HDLc	0,147 (0,037)	0,075;0,219	<0,001	0,206 (0,035)	0,137;0,276	<0,001
TGL/HDLc	0,277 (0,052)	0,175;0,379	<0,001	0,384 (0,050)	0,286;0,482	<0,001

Análisis multivariante usando Modelo Lineal General, ajustado por género e índice de masa corporal. Se consideró el estrato II (alto) como referencia. ES: error estándar del coeficiente β ; IC: intervalo de confianza (límite inferior; límite superior); ESE: estrato socioeconómico; CT: colesterol total; LDLc: colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad; HDLc: colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad; TGL: triglicéridos.

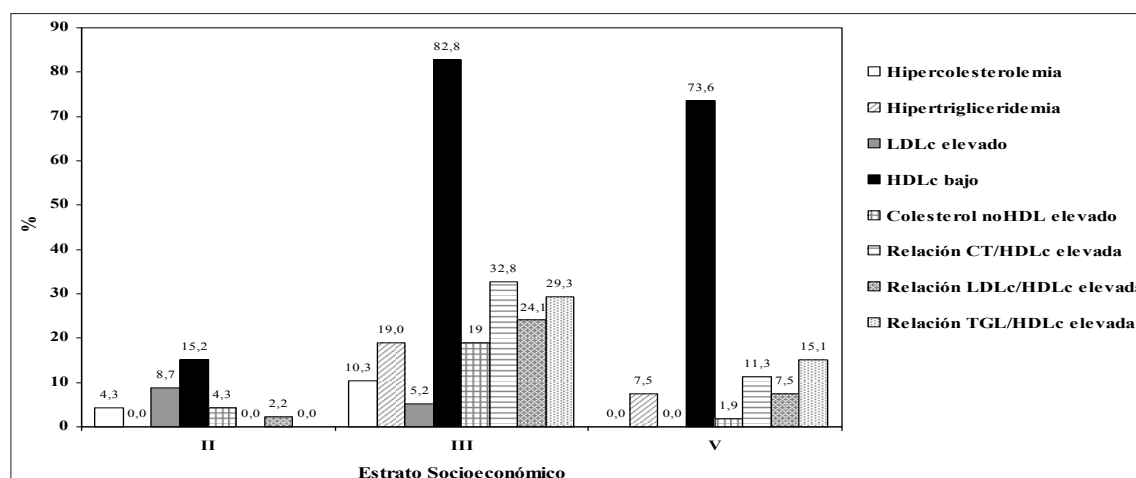


Fig. 2. Frecuencia de niños con alteraciones del perfil lipídico de acuerdo al estrato socioeconómico. n= 50 (estrato II), 58 (estrato III), 53 (estrato V). Porcentajes calculados con base al número total de niños en cada estrato socioeconómico. CT: colesterol total; LDLc: colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad; HDLc: colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad; TGL: triglicéridos

del perfil lipídico según ESE. Todas las alteraciones se encontraron significativamente asociadas al ESE ($p < 0,05$) con la única excepción del LDLc elevado. El ESE medio fue el estrato que mostró las frecuencias más altas de todas las alteraciones lipídicas evaluadas (excepto para LDLc elevado). El número de casos de hipertrigliceridemia, HDLc bajo, relación CT/HDLc elevada, relación LDLc/HDLc elevada y relación TGL/HDLc elevada fue más alto en los estratos III y V en comparación con el estrato II, siendo esto último más evidentes en el grupo de clase media.

DISCUSIÓN

Durante la edad escolar los niños suelen mostrar un alto grado de independencia que les permite seleccionar, adquirir y consumir los alimentos por sí mismos, asumiendo frecuentemente patrones inadecuados de ingesta dietética que los colocan en situación de vulnerabilidad para desarrollar malnutrición así como dislipidemias. En este sentido, el Sistema de Vigilancia Alimentaria Nutricional (SISVAN) presentó para niños entre 7 y 14 años del Edo. Carabobo en 2007 cifras de malnutrición por déficit menores a las observadas en el presente estudio, sin embargo, el mismo sistema también comunicó una mayor frecuencia de malnutrición por exceso¹⁸. Las diferencias pudieran estar relacionadas a las características de los grupos evaluados y a la utilización de diferentes referencias para realizar el diagnóstico del estado nutricional, ya que el SISVAN emplea aquellas construidas por el Instituto Nacional de Nutrición. Por otra parte, es importante destacar que en este trabajo la frecuencia de desnutrición actual y sobrepeso fue ligeramente superior a lo informado por la Fundación Centro de Estudios sobre Crecimiento y Desarrollo de la población venezolana (FUNDACREDESA) en el estudio "Situación de vida y Movilidad social" del año 2001, donde se encontraron porcentajes de 11% y 12% para déficit y exceso respectivamente, en niños de 7 años de edad provenientes de 17 ciudades de Venezuela, entre ellas Valencia¹⁹. Esta situación podría obedecer a un paulatino deterioro de la calidad de la dieta del venezolano a causa de la situación económica nacional, en este sentido Bonilla²⁰ señaló que, entre 1999 y 2007, la variación del valor del salario en términos reales (148,5%) se mostró en desventaja frente a la variación del índice de precios al consumidor (199,5%), un indicador de inflación. En el mismo orden de ideas, al revisar los datos aportados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) se encuentra que, entre el segundo trimestre del 2003 y el segundo trimestre del 2007, el consumo aparente diario/persona de varios de los diez productos más consumidos (ej. harina de maíz, plátano, pasta, arroz, leche líquida, carne de res) descendió, incluso no solo entre los individuos de ESE V sino también entre aquellos que se ubicaron en los ESE más elevados, llamando la atención que

un alimento de alto valor biológico como es el pescado no permaneció entre los alimentos más consumidos por el ESE V para el 2007²¹.

En escolares colombianos^{22,23} se ha informado una frecuencia de malnutrición por exceso comparable a la observada en el presente estudio mientras que se ha encontrado una prevalencia menor de malnutrición por déficit de peso (2,5%). Recientemente, entre escolares de la región metropolitana de Santiago de Chile, también Liberona et al.²⁴ han observado una frecuencia menor de peso bajo (2,0%) mientras que la de exceso de peso (39,0%) supera la demostrada en la presente investigación. Situación similar se advierte cuando se comparan los datos de este estudio con los hallados en niños españoles²⁵.

La coexistencia de desnutrición y malnutrición por exceso en la muestra estudiada es otro aspecto destacable. Dicho fenómeno puede atribuirse al hecho de que los países latinoamericanos como Venezuela están sufriendo una transición nutricional atribuida a la adopción de hábitos sedentarios y dietas hipercalóricas ricas sobretodo en azúcares refinados, lo que en conjunto favorece el aumento del tejido adiposo.

En este estudio, el IMC de los niños de estrato II (alto) fue significativamente más elevado en comparación a los niños de estrato V (pobreza crítica). También los casos de déficit fueron más frecuentes entre los niños de estrato V mientras que los casos de sobrepeso/obesidad fueron más numerosos entre aquellos que pertenecían al estrato II y III (medio), aunque no se revelaron diferencias estadísticamente significativas probablemente por el tamaño de la muestra estudiada. Una investigación realizada en escolares guatemaltecos demostró una asociación directa significativa entre el estado nutricional antropométrico y la clase social²⁶. Monteiro et al.⁷ en una revisión concluyeron que la relación obesidad-clase social en naciones en desarrollo se torna negativa, especialmente entre las mujeres, en los países que alcanzan un producto nacional bruto per cápita de 2500 \$, lo cual corresponde a economías de ingresos bajo-medio. Venezuela, está clasificada por el Banco Mundial entre las economías de ingreso medio-alto, por lo que se esperaba encontrar entre los niños evaluados la relación negativa referida por Monteiro et al. No obstante, por la natural mayor vulnerabilidad que presentan los menores ante todas aquellas situaciones que condicionan la ingesta de alimentos y su estado nutricional, es probable que en los niños tal relación no se refleje de la misma manera que en los adultos, ya que se ha descrito que es común encontrar en los hogares pobres de los países que sufren transición nutricional la llamada "malnutrición paradójica", donde la madre es obesa y el niño es desnutrido²⁷.

En la actualidad se ha concedido gran interés al estudio del perfil lipídico en los niños, debido al

papel protagónico que ejercen las dislipidemias en el proceso aterogénico y el riesgo cardiovascular. En el grupo total de niños estudiados y por estratos separados, las concentraciones medias de los indicadores del perfil lipídico se encontraron dentro de los valores de referencia establecidos, a excepción del HDLc cuyo valor promedio se ubicó por debajo de los límites aceptados. Esto último, también ya se ha evidenciado previamente en un grupo de preescolares de la ciudad Valencia²⁸. Por otro lado, en nuestro estudio, las niñas presentaron niveles más elevados de CT, TGL, colesterol noHDL y las relaciones CT/HDLc con respecto a los niños, lo cual coincide con lo observado por otros autores^{29,30}.

Los niveles promedio de CT, LDLc, HDLc y triglicéridos así como las relaciones CT/HDLc y LDLc/HDLc en este trabajo fueron inferiores a los informados por otros investigadores en niños brasileños⁹. Además, se advierte una tendencia a la disminución progresiva de las cifras de CT y sus fracciones en la infancia venezolana en los últimos años si se contrastan los datos de la presente investigación con los mostrados por FUNDACREDESA en el año 2001¹⁹. Una revisión de estudios epidemiológicos ha demostrado que los niveles de CT y HDLc tienden a ser bajos en hombres y jóvenes de países que consumen dietas altas en carbohidratos y bajas en grasa³¹.

A pesar de que la aplicación de diferentes puntos de corte para definir las dislipidemias dificulta significativamente establecer comparaciones entre los datos obtenidos en este estudio y aquellos generados por otros autores, se puede indicar que las frecuencias de las diferentes dislipidemias analizadas fueron menores a las informadas en niños brasileños⁹ y jóvenes norteamericanos entre 10 y 18 años³² aunque en general fueron más elevadas respecto de las encontradas en preescolares valencianos²⁸. Por otra parte, los resultados de esta investigación también reflejan que la dislipidemia más frecuente fue la disminución del HDLc por debajo de lo recomendado (59,9%), al igual que en otros trabajos realizados en Venezuela³³ y Brasil³⁴ pero a diferencia de lo observado en niños de cuatro provincias españolas³⁵, en quienes dicha frecuencia osciló entre 8 y 19%. La alta frecuencia de valores bajos de HDLc encontrada en la muestra estudiada pudiera obedecer al consumo deficitario de grasa e ingesta excesiva de carbohidratos, no obstante, es importante recordar que el incremento de la adiposidad corporal y el sedentarismo son factores que también se asocian a la disminución de las cifras de HDLc. Futuros estudios deben verificar si en la población venezolana existen variantes genéticas que condicionen esa disminución o solo se debe a los factores ambientales/conductuales ya mencionados. Merecen especial atención los resultados encontrados en el presente estudio en lo relacionado a colesterol

noHDL y al índice TGL/HDLc. En general son escasos los reportes de estos marcadores en los niños y más aún en la población infantil venezolana. Según la revisión bibliográfica realizada, este es el primer reporte de asociación entre el ESE y los indicadores antes señalados en niños venezolanos. El colesterol noHDL incluye cuantitativamente todas las lipoproteínas aterogénicas que contienen apolipoproteína B (VLDL, IDL, LDL y lipoproteína a), planteándose como una medida más simple y de mayor utilidad que el LDLc para evaluar el riesgo de enfermedad arterial coronaria³⁶.

Por su parte, la relación TGL/HDLc se ha propuesto como un marcador de riesgo cardiovascular al asociar su aumento a insulinoresistencia y disminución del diámetro de las partículas de LDL¹⁴. Las concentraciones de colesterol noHDL encontradas en el presente trabajo son comparables a las evidenciadas en los niños de 5 a 11 años incluidos en el Estudio de Bogalusa¹² y la frecuencia de colesterol no HDL elevado encontrada en este trabajo es ligeramente inferior a la observada en escolares turcos²⁹ pero más elevada que la evidenciada en escolares brasileños⁹. En el presente trabajo, los valores de colesterol noHDL y TGL/HDLc más elevados en las niñas reflejan las diferencias de colesterol y TGL en favor del género femenino. En un grupo de 67 escolares merideños, en el año 2008, Quijada y cols.³⁷ informaron una relación TGL/HDLc promedio en todos los grupos (normopeso, sobrepeso y obesidad) superior a la encontrada en la presente investigación, hallándose ésta en correlación positiva con el IMC y la presión arterial media. En nuestro estudio la frecuencia de TGL/HDLc elevada fue mayor (15,9%) a la demostrada en una muestra de 370 escolares merideños³³, en quienes la frecuencia de TGL/HDLc > 3,5 fue de 10%. Probablemente diferencias regionales en la dieta consumida por los escolares expliquen tal contraste.

Después de ajustar por género e IMC, en comparación con los niños de estrato II (alto), los escolares que pertenecieron a los estratos III (medio) y V (pobreza crítica) mostraron valores significativamente más elevados de TGL y de todos los índices calculados mientras que sus valores de HDLc fueron más bajos. Lo anterior se reflejó en las frecuencias de la mayoría de las dislipidemias evaluadas, las cuales fueron más altas en los escolares de estrato medio y bajo, sobre todo en los primeros. También es importante señalar que cuando se contrastan las frecuencias de dislipidemia entre los niños en pobreza crítica y los de clase alta, se encuentra que la hipercolesterolemia y la elevación de LDLc fueron más frecuentes en el estrato II (alto), hecho que pudiera estar en relación con las diferencias que en cuanto a consumo dietético se han demostrado entre las clases sociales venezolanas. En tal

sentido, si se contrastan los datos informados por Del Real et al.³⁸ en niños valencianos de bajos recursos económicos con los obtenidos en niños y adolescentes caraqueños de estrato alto por Moya et al.³⁹, se observa que el poder adquisitivo de los estratos superiores para la compra de alimentos de mayor valor biológico se manifiesta en la ingesta de porcentajes más elevados de energía provenientes de grasas y proteínas. La situación anterior podría condicionar la elevación de las concentraciones plasmáticas de colesterol entre los niños de clase alta, mientras que el consumo elevado de carbohidratos en los ESE más bajos sería uno de los factores condicionantes de la frecuencia observada de las dislipidemias relacionadas con TGL elevados y HDLc bajo en los estratos III y V. En línea con nuestros resultados, Velásquez et al.²⁸ evidenció un patrón lipídico más desfavorable entre preescolares venezolanos de estrato IV y V (pobreza relativa y crítica) cuando lo comparó con el de preescolares de estrato II (clase media alta). Asimismo, Gracia et al.⁴⁰ observó concentraciones más elevadas de CT, LDLc y de TGL así como cifras más bajas de HDLc en niños colombianos de clase media en relación a las mostradas por niños de estrato alto o bajo.

Investigadores en Sudáfrica⁴¹ han demostrado una asociación directa entre el nivel socioeconómico y los niveles de CT, LDLc y TGL, mientras que para las cifras de HDLc se ha encontrado una relación inversa. Todo lo contrario se ha evidenciado en Estados Unidos de Norteamérica⁴². Hace casi dos décadas atrás Marmot⁴³ propuso que la dirección de la asociación entre enfermedad cardíaca coronaria y nivel socioeconómico estaría relacionada con el estado de desarrollo económico de las sociedades, planteándose que la evolución socioeconómica de los países trae consigo un perfil más aterogénico para los más desprovistos, debido a que las clases más altas tendrían mayores posibilidades para adoptar estilos de vida saludables, no solo por su poder adquisitivo sino por su capacidad de trasladar efectivamente su educación y conocimientos en acciones preventivas para su salud cardiovascular.

Con base a los resultados encontrados en el presente estudio, es posible plantear que Venezuela se encuentre en un situación intermedia, según la cual la clase media venezolana aún no habría adoptado estilos saludables al igual que lo han hecho la clase alta estadounidense. A este respecto, las familias venezolanas de estrato III están compuestas por jefes de familia y/o madres con un nivel de educación que alcanza primordialmente bachillerato (incompleto en muchos casos), por lo que no necesariamente tengan una educación nutricional que les permita seleccionar apropiadamente los alimentos y distribuir racionalmente el presupuesto en función de esa

selección. Por ese mismo nivel de educación y mayor poder adquisitivo, tales familias podrían ser propensas a favorecer el sedentarismo y el aumento de peso corporal, pues serían capaces de mantener modestos automóviles ó pagar transporte para el traslado de los niños desde y hacia las escuelas, además de adquirir juegos de video y computadoras como medio de prestigio social, todo lo cual es obviamente de menor acceso para aquellos niños que viven en situación de extrema pobreza (estrato V). De esta forma, diferencias en alimentación y actividad física podrían entonces explicar esa situación intermedia en la cual posiblemente se encontraría Venezuela con respecto a la asociación lípidos-ESE.

En conclusión, en este estudio los escolares de clase media y baja mostraron un perfil lipídico de mayor riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares durante la adultez que los niños de estrato alto, coexistiendo mayor frecuencia de obesidad y dislipidemias en el estrato medio. La hipercolesterolemia no pareció ser un problema de alta frecuencia en la muestra estudiada. Por el contrario, las frecuencias de hipertrigliceridemia, colesterol noHDLc elevado, relación LDLc/HDLc alta, relación CT/HDLc alta, relación TGL/HDLc elevada y de HDLc bajo fueron notorias, sobre todo en el caso de las tres últimas alteraciones. Las estrategias de prevención de enfermedades cardiovasculares a nivel escolar deberán dirigirse a promover primordialmente el consumo de una dieta más balanceada y el incremento de la actividad física, a los fines de disminuir el exceso de peso y los niveles plasmáticos de triglicéridos así como elevar las concentraciones de HDLc. Otros estudios de representatividad nacional deberán confirmar los resultados de esta investigación así como evaluar la posible continuidad o transferencia de la relación lípidos-ESE evidenciada a otras etapas de la vida como la adolescencia y la adultez. Esto último sería de especial prioridad en los estratos medios donde podría producirse un aumento considerable de la incidencia de enfermedades cardiometabólicas en el futuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio del Poder Popular para la Salud de la República Bolivariana de Venezuela. Anuario de Mortalidad 2006. Caracas: MPPS de Venezuela; 2007.
2. Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002; 21: 213-237.
3. Lin Y, Mousa SS, Elshourbagy N, Mousa SA. Current status and future directions in lipid management: emphasizing low-density

- lipoproteins, high-density lipoproteins, and triglycerides as targets for therapy. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:73-85.
4. Nicklas TA, von Duvillard SP, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to dyslipidemia in adults: the Bogalusa Heart Study. *Int J Sports Med* 2002;23 Suppl 1:S39-43.
 5. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11 Suppl 1):S9-30.
 6. Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Morales M, Yang SJ, Zakeri I, Berenson GS. Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:48-57.
 7. Monteiro CA, Moura EC, Conde WL, Popkin BM. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bull World Health Organ* 2004;82:940-946.
 8. Cesani MF, Luis MA, Torres MF, Castro LE, Quintero FA, Luna ME et al. Overweight and obesity in schoolchildren from Brandsen and its relationship with socio-environmental characteristics of residence. *Arch Argent Pediatr* 2010;108:294-302.
 9. Giuliano Ide C, Coutinho MS, Freitas SF, Pires MM, Zunino JN, Ribeiro RQ. Serum lipids in school kids and adolescents from Florianópolis, SC, Brazil--Healthy Floripa 2040 study. *Arq Bras Cardiol* 2005;85:85-91.
 10. Fundación Centro de Estudios sobre Crecimiento y Desarrollo de la población venezolana. Proyecto Venezuela. Caracas: Fundacredesa; 1993.
 11. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;89(3 Pt 2):525-584.
 12. Srinivasan SR, Frontini MG, Xu J, Berenson GS. Utility of childhood non-high-density lipoprotein cholesterol levels in predicting adult dyslipidemia and other cardiovascular risks: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2006;118:201-206.
 13. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 1993;269:3015-3023.
 14. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease?. *Am J Cardiol* 2005;96:399-404.
 15. López M, Landaeta M. Manual de Crecimiento y Desarrollo. Caracas: Sociedad venezolana de Puericultura y Pediatría/Fundacredesa/Serono; 1991.
 16. Henríquez G. Evaluación del Estado Nutricional. En: Henríquez G, Landaeta M, Dinni E, editores. *Nutrición en Pediatría*. Caracas: Centro de atención nutricional infantil Antimano; 1999. p.17-62.
 17. Méndez H. Sociedad y estratificación. Método Graffar-Méndez Castellano. Caracas: Fundacredesa; 1994.
 18. Instituto Nacional de Nutrición. Boletín informativo del Sistema de Vigilancia Alimentaria y Nutricional. (SISVAN). Caracas: Instituto Nacional de Nutrición; 2008.
 19. Fundación Centro de Estudios sobre crecimiento y desarrollo de la población venezolana. Indicadores de Situación de Vida. Movilidad Social años 1995-2001. Estudio Nacional. Caracas: Fundacredesa; 2001.
 20. Bonilla J. El Salario Mínimo en Venezuela: Algunas Consideraciones Generales. *Gaceta Laboral* 2009;15:29-55.
 21. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de seguimiento al consumo de alimentos. Caracas: Instituto Nacional de Estadística; 2004; [accesado 15 Ene 2012]. Disponible en: <http://www.ine.gov.ve/consumo/seleccionconsumo.asp>
 22. McDonald CM, Baylin A, Arsenault JE, Mora-Plazas M, Villamor E. Overweight is more prevalent than stunting and is associated with socioeconomic status, maternal obesity, and a snacking dietary pattern in school children from Bogota, Colombia. *J Nutr* 2009;139:370-376.
 23. Isanaka S, Mora-Plazas M, Lopez-Arana S, Baylin A, Villamor E. Food insecurity is highly prevalent and predicts underweight but not overweight in adults and school children from Bogotá, Colombia. *J Nutr* 2007;137:2747-2755.
 24. Liberona Y, Castillo O, Engler V, Villarroel L, Rozowski J. Nutritional profile of schoolchildren from different socio-economic levels in Santiago, Chile. *Public Health Nutr* 2011;14:142-149.
 25. Martínez-Vizcaíno V, Sánchez M, Moya P, Solera M, Notario B, Salcedo F et al. Trends in excess weight and thinness among Spanish schoolchildren in the period 1992-2004: the Cuenca study. *Public Health Nutr* 2009;12:1015-1018.
 26. Groeneveld IF, Solomons NW, Doak CM. Nutritional status of urban schoolchildren of high and low socioeconomic status in Quetzaltenango, Guatemala. *Rev Panam Salud Pública* 2007;22:169-177.

27. Garrett JL, Ruel MT. Stunted child-overweight mother pairs: prevalence and association with economic development and urbanization. *Food Nutr Bull* 2005; 26:209-221.
28. Velásquez E, Baron MA, Solano L, Páez MC, Llovera D, Portillo Z. Perfil lipídico en preescolares venezolanos según nivel socioeconómico. *Arch Latinoam Nutr* 2006;56: 22-28.
29. Uçar B, Kiliç Z, Dinleyici EC, Colak O, Güneş E. Serum lipid profiles including non-high density lipoprotein cholesterol levels in Turkish school-children. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7:415-420.
30. Poveda E, Callas N, Baracaldo C, Castillo C, Hernández P, Guerra M. Lipid and apoprotein A-I and B-100 levels in school children school from five central-eastern provinces of Colombia. *Biomédica* 2007;27:385-399.
31. Knuiman JT, West CE, Katan MB, Hautvast JG. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol levels in populations differing in fat and carbohydrate intake. *Arteriosclerosis* 1987;7:612-619.
32. Li J, Motsko SP, Goehring EL Jr, Tave A, Pezzullo JC, Jones JK. Prevalence of pediatric dyslipidemia: comparison of a population-based claims database to national surveys. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:1031-1040.
33. Paoli M, Uzcátegui L, Zerpa Y, Gómez-Pérez R, Camacho N, Molina Z, Cichetti R, Villaruel V, Fargier A, Arata-Bellabarba G. Obesidad en escolares de Mérida, Venezuela: asociación con factores de riesgo cardiovascular. *Endocrinol Nutr* 2009;56:218-226.
34. Pereira PB, Arruda IK, Cavalcanti AM, Diniz Ada S. Lipid profile of schoolchildren from Recife, PE. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:606-613.
35. Garcés C, de Oya M; Investigadores del estudio Cuatro Provincias. Cardiovascular risk factors in children. Main findings of the Four Provinces study. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:517-524.
36. Rana JS, Boekholdt SM. Should we change our lipid management strategies to focus on non-high-density lipoprotein cholesterol?. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:622-626.
37. Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, Camacho N, Cichetti R, Villaruel V et al. The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatr Diabetes* 2008;9:464-471.
38. Del Real S, Fajardo Z, Solano L, Páez MC, Sánchez A. Patrón de consumo de alimentos en niños de una comunidad urbana al norte de Valencia, Venezuela. *Arch Latinoam Nutr* 2005;55:279-286.
39. Moya Z, Bauce G, Mata E, Córdova M. Consumo energético y de macronutrientes en niños y adolescentes de Caracas de 4 a 17 años. *An Venez Nutr* 2000;13:101-107.
40. Gracia B, de Plata C, Méndez F, Cruz M, Leiva J, Conde L et al. Evaluation of early manifestations of chronic non transmitted diseases risk in school population in Cali – Colombia. *Arch Latinoam Nutr* 2005;55:267-278.
41. THUSA study, Vorster HH, Kruger A, Venter CS, Margetts BM, Macintyre UE. Cardiovascular disease risk factors and socio-economic position of Africans in transition: the THUSA study. *Cardiovasc J Afr* 2007;18:282-289.
42. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. *Circulation* 2006;114:2619-2626.
43. Marmot M. Coronary heart disease: rise and fall of a modern epidemic. En M Marmot M y Elliot P, editores. *Coronary Heart Disease Epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1992. p.3-19.

PREÁMBULO

A partir del presente año el Comité Editor de la Revista ha considerado incluir una serie de artículos especiales, fundamentalmente protocolos de diagnóstico y tratamiento de diferentes patologías, aplicados en las unidades de endocrinología de los principales centros de salud del estado venezolano. El objetivo es lograr que todos los especialistas puedan conocerlos, contrastarlos, discutirlos, plantear posibles controversias para obtener un resultado final que sea una propuesta nacional y cuyo fin primordial es el de mejorar la práctica clínica y la utilización de los recursos sanitarios.

MANEJO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: Protocolo del Servicio de Endocrinología

del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes

Miguel Aguirre, Marcos M. Lima, Marjorie Villalobos, Mayela Guillén, Yajaira Briceño, Mariela Paoli, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

¹Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA)

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(1): 36-45

RESUMEN

La cetoacidosis diabética (CAD) es una de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus con mayor mortalidad, y resulta de una deficiencia absoluta de insulina asociado a un aumento de hormonas contrarreguladoras. La población pediátrica posee características clínicas que la distinguen de la población adulta por lo cual su manejo es algo diferente. En el presente artículo, basados en niveles de evidencia científica y en la práctica clínica de la unidad de endocrinología del IAHULA, se presenta el protocolo para el manejo de la CAD en niños y adolescentes, el cual incluye: criterios diagnósticos, manejo clínico, tratamiento, y complicaciones de la CAD. También se indican las recomendaciones actuales respecto a: la hidratación y el cuidado de no sobrehidratar al paciente, para prevenir consecuencias potencialmente fatales como el edema cerebral; la dosificación apropiada de insulina para corregir el defecto de base, la cual no debe suspenderse hasta que exista un estado óptimo en el equilibrio ácido base que se alcanza al detener la cetogénesis; la corrección paralela de electrolitos para restablecer el equilibrio del medio interno, así como el no menos controversial uso de bicarbonato, cuyos efectos deletéreos demostrados desde hace varios años, han restringido su administración a situaciones muy específicas.

Palabras clave: cetoacidosis, diabetes, insulina.

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis (DKA) is one of the acute complications of diabetes mellitus with increased mortality, and results from an absolute insulin deficiency associated with an increase in counterregulatory hormones. The pediatric population has clinical features that distinguish it from the adult population, for which, management is something different. In this paper, based on levels of scientific evidence and clinical practice in the Unit of Endocrinology, IAHULA, we present the protocol for the management of DKA in children and adolescents, which includes: diagnostic criteria, clinical management, treatment and complications of CAD. It also indicates: the current recommendations regarding hydration and careful to avoid overhydration to prevent potentially fatal consequences such as cerebral edema; the proper dosage of insulin to correct the basic defect, which should not be stopped until the ketogenesis has been controlled and an optimal acid-base equilibrium has been reached; the parallel correction of electrolytes to restore the balance of the internal medium; and the no less controversial use of bicarbonate, which demonstrated deleterious effects have restricted its administration to very specific situations

Key words: ketoacidosis, diabetes, insulin.

Artículo recibido en: Septiembre 2011. Aceptado para publicación en: Diciembre 2011.

Dirigir correspondencia a: Dr. Miguel Aguirre. E-mail: miguelaguir@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La CAD constituye una de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus con mayor mortalidad, y resulta de una deficiencia absoluta de insulina asociado a un aumento de hormonas contrarreguladoras^{1,2}.

Aunque la base fisiopatológica es similar a los adultos, la población pediátrica posee ciertas características clínicas que hacen necesario que la estudiemos por separado. En primer lugar, los signos clínicos son tardíos y con frecuencia se confunden con enfermedades intercurrentes tales como neumonías, asma o bronquiolitis. Lo primero que aparece es la poliuria y nicturia, luego polidipsia, pérdida de peso y menos frecuente la polifagia^{3,4}. Además, la población pediátrica posee una elevada tasa de metabolismo basal, y una mayor área de superficie corporal relativa a la masa corporal total, por lo que se requiere una mayor precisión a la hora de manejar los fluidos⁵; así como los mecanismos de autorregulación cerebral no se encuentran bien desarrollados en el infante, por lo que tienen una mayor propensión al desarrollo de edema cerebral⁶⁻⁸.

Se analizaron artículos referentes a CAD. Se consideraron ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y generales, los metanálisis y cada uno de los estudios clínicos incluidos en estos, sin restricción de idioma y correspondientes a la edad pediátrica. Se establecieron niveles de evidencia en base al sistema de clasificación propuesto por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para guías de práctica clínica tal y como se muestra en la tabla I⁹.

Tabla I. Sistema de Clasificación de la Evidencia de acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (ADA)

Nivel de Evidencia	Descripción
A	Evidencia fuerte de estudios bien conducidos, aleatorizados, controlados y multicéntricos.
B	Evidencia apoyada por estudios de cohorte bien diseñados como estudios prospectivos, meta-análisis y casos-control.
C	Evidencia proveniente de estudios pobremente controlados o no controlados.
E	Consenso de expertos o experiencia clínica.

Tomado de referencia 9.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El desbalance hormonal conduce a diuresis osmótica, deshidratación y acidosis metabólica, mecanismos fisiopatológicos que explican las

manifestaciones clínicas de la CAD, entre las que se describen: mucosas secas, taquicardia, hipotensión, respiración de Kussmaul, náuseas, vómitos, dolor abdominal, obnubilación u otra alteración del estado de consciencia, hipertermia, poliuria, polidipsia y pérdida de peso^{1,8}.

Los criterios bioquímicos para la definición de CAD incluyen^{8,9}.

- Hiperglucemia (Glucosa sanguínea > 200 mg/dL)
- pH arterial < 7,3 y/o bicarbonato < 15 mEq/L.
- Cetonemia y/o Cetonuria.

Dependiendo de los parámetros bioquímicos, la CAD puede ser clasificada de acuerdo a su severidad, en leve, moderada o severa⁸, como lo muestra la tabla II.

Tabla II. Clasificación de la CAD según severidad

Criterios	Leve	Moderada	Severa
Glucemia (mg/dL)	> 200	> 200	> 200
pH Arterial	7,2 - 7,3	7,1 - 7,2	< 7,1
Bicarbonato mEq/L	10 - 15	5 - 10	< 5
Cetonemia/Cetonuria	+/+	+/+	+/+
Osmolaridad (mOsm/L)	≤ 320	≤ 320	≤ 320

Tomado de referencia 8.

MANEJO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA

En caso de que el niño sea diabético conocido y tenga CAD leve, y sus padres estén entrenados en el manejo diario de la enfermedad, se puede monitorizar de manera ambulatoria (C,E)¹⁰⁻¹². Si por el contrario, se trata de una CAD moderada a severa, o de un paciente menor de 2 años con cualquier grado de CAD, éste debe ser hospitalizado en una Unidad de Cuidados de Emergencia Pediátrica (C,E).

Deben realizarse las siguientes medidas básicas^{8,9}:

- Evaluación clínica minuciosa para confirmar el diagnóstico y determinar la causa desencadenante.
- Dieta absoluta.
- Determinar el peso actual del paciente, el cual será usado para los cálculos en el tratamiento.
- Evaluar el nivel de consciencia, para lo cual se recomienda utilizar la escala de Glasgow modificada (apéndice 1).
- Asegurar aporte de oxígeno y colocar 2 vías periféricas.

- Monitorear de forma horaria los signos vitales, glucemia capilar, así como balance de líquidos ingeridos y eliminados.
- Realizar cada 2 a 4 horas glucemia venosa (para ser cotejada con la glucemia capilar), gases arteriales y electrolitos, así como hematología completa, urea y creatinina al momento del ingreso.

• Calcular el anión GAP (brecha aniónica) y la osmolaridad efectiva. Para tal fin, las fórmulas son:

- Anion gap = Na - (Cl + HCO₃): Valor Normal 12 ± 2 (mmol/L).
- Osmolaridad Efectiva = 2 x Na + glucosa (mg/dL)/18 (mOsm/L)

TRATAMIENTO

La terapéutica de la CAD se basa en la hidratación, insulino terapia, administración de electrolitos y bicarbonato de sodio de ser necesario, además del tratamiento del factor precipitante, el cual no es objeto de este protocolo.

HIDRATACIÓN

La terapia con fluidos restaura el volumen circulatorio, el déficit de agua, la perfusión tisular y la filtración glomerular, lo que mejora el aclaramiento de glucosa y cetonas, logrando una disminución notable de la glucemia de hasta un 20-25%. La reposición de fluidos debe ser mediante el uso de soluciones cristaloides (solución de cloruro de sodio al 0,9% o Ringer Lactato en su defecto). (C,E). En todo caso, se debe iniciar con una expansión de volumen, esto es, uno o dos bolos intravenosos (IV) calculados de la siguiente manera:

- Niños menores de 15 Kg: 20 cc/Kg/dosis y repetir en caso de ser necesario.
- Niños mayores de 15 Kg, el bolo se calculará por m² de superficie corporal (m²SC) (apéndice 2) a 600 cc/m²SC/dosis y se repetirá en caso de ser necesario.

El cálculo máximo de fluidos de mantenimiento corresponderá a 210 cc/Kg/día para los niños menores de 15 Kg y 3000 cc/m²SC/día en el caso de niños mayores de 15 Kg.

La hidratación de mantenimiento, al igual que en el caso del bolo, se realizará con soluciones isotónicas, restando la cantidad de fluido administrado durante la expansión de volumen o bolo inicial.

El resto de los fluidos se administrará durante las 22 a 23 horas restantes en cantidades equitativas cada 6 horas. Las pérdidas urinarias no se deben restituir (E).

Ejemplo:

Paciente de 16 Kg.

Expansión 600 cc x 0,65 m² = 390 cc de solución fisiológica a pasar en bolo EV.

Repetir bolo de expansión si es necesario.

Mantenimiento: 3000 cc x 0,65 m² = 1950 cc – 390 cc de la expansión = 1560 cc a pasar en 23 horas. Se indican 520 cc cada 8 horas, a razón de 65 cc/ hora, esto es 65 microgotas o 22 gotas por minuto.

INSULINOTERAPIA

La insulino terapia resulta esencial no solo para normalizar la glucemia, sino principalmente para suprimir la lipólisis y la cetogénesis (A) ¹³.

• El bolo de insulina IV no se recomienda, ya que puede incrementar el riesgo de edema cerebral (C) ^{5,8,9,14}.

• La infusión IV con insulina debe iniciarse después de haber administrado la expansión de volumen, y en conjunto con el inicio de la hidratación de mantenimiento ^{5,8,9}.

• La dosis de insulina cristalina se calcula a 0,1 Uds/Kg/hora (diluyendo 10 Uds de insulina cristalina en 100 mL de solución. 0,9%, 1 ml = 0,1 Uds) ^{5,8,9}.

Ejemplo:

Paciente de 16 Kg.

Se calculan 0,1Uds x 16 Kg = 1,6 Uds/h

Se indican 10 Uds de Insulina Cristalina + 100 cc de Solución al 0,9% = 1Ud/10cc;

Esto es 1,6 Uds = 16 cc/h (16 microgotas o 48 gotas/min).

• Una vez iniciada la infusión de insulina, deben realizarse controles glucémicos horarios, asegurándose que la glucemia disminuya un 10%/hora con respecto a la glucemia de inicio ¹⁵. Si disminuye más del 10%/hora, puede reducirse la tasa de infusión a la mitad (0,05 Uds/Kg/hora). Si la glucemia disminuye menos del 10% por hora se puede aumentar la tasa de infusión de insulina al doble (0,2 Uds/Kg/h). Si aún así, no disminuye la glucemia, ni mejoran otros parámetros como el pH, considerar otras posibles causas, como vencimiento de la insulina (caducidad), errores en la preparación o en la velocidad de infusión, déficit de hidratación y patologías asociadas.

• Cuando la glucemia alcance los 250 – 300 mg/dL, cambiar la hidratación de mantenimiento a solución de dextrosa al 0,45%, o glucofisiológica, siempre manteniendo la infusión de insulina para corregir la acidosis metabólica; sin embargo, en pacientes con alta sensibilidad a la insulina, puede disminuirse en este momento la tasa de infusión a 0,05 Uds/

Kg/h (B). La resolución de la acidosis toma más tiempo que la normalización de la glucemia, se debe mantener insulina para inhibir lipólisis y cetogénesis, administrando glucosa para evitar hipoglucemia^{5,8,9,16}.

- Mantener la infusión de insulina hasta alcanzar los criterios de resolución de CAD ($\text{pH} \geq 7,3$ y bicarbonato ≥ 15 mEq/L) (B).

- En circunstancias en las cuales la administración IV no es posible, o en pacientes con CAD leve, sin compromiso neurológico y cuyos padres están bien entrenados y educados en el tratamiento de la misma, es posible el manejo ambulatorio con análogos de insulina de acción ultra-rápida vía subcutánea (VSC) a dosis de 0,1 Uds/Kg de forma horaria, ó 0,15 – 0,20 Uds/Kg cada dos horas y administración oral de una adecuada cantidad de líquidos^{11,12}.

POTASIO

Los niños con CAD sufren una pérdida total de potasio entre 3 – 6 mEq/Kg¹⁷. La mayor pérdida de potasio es del espacio intracelular, y se debe a la transferencia de este catión al espacio extracelular; la hipertonicidad del plasma, el aumento en la concentración de hidrogeniones en el espacio extracelular, la glucogenólisis y proteólisis secundarias al déficit de insulina, provocan la salida de potasio de las células al espacio extracelular, el cual es posteriormente eliminado como consecuencia de la diuresis osmótica y los vómitos. El paciente con CAD siempre presenta déficit de potasio intracelular, sin embargo a nivel sérico puede tener hipokalemia, normokalemia o hiperkalemia, ésta última en casos donde la disfunción renal evita la pérdida urinaria de potasio^{5,8,9}.

- Antes de iniciar la corrección de potasio, es necesario determinar la concentración sérica del mismo y verificar un gasto urinario adecuado (A). En centros en los cuales no se pueda realizar la determinación inmediata de potasio sérico, debe realizarse un electrocardiograma, con el fin de buscar signos sugestivos de hiperkalemia o de hipokalemia (C). El aplanamiento o inversión de la onda T, así como el alargamiento del intervalo QT, y la aparición de la onda U indican hipokalemia; mientras que la onda T alta y simétrica, y el acortamiento del intervalo QT son signos de hiperkalemia^{5,8,9}.

- El objetivo es mantener el potasio entre 3,5 y 5 mEq/L. Tomar en cuenta que la administración de insulina y la corrección de la acidosis retornan el potasio dentro de la célula y disminuyen el potasio sérico.

- La corrección de potasio se iniciará después de la expansión de volumen; en caso de hipokalemia

< 2,5 mEq/L, se recomienda colocar un bolo de corrección de 0,3 a 0,5 mEq/Kg/dosis de cloruro de potasio (KCL) diluido en 20-100 cc de solución fisiológica dependiendo de la cantidad de potasio, a pasar en un hora; si se trata de hipokalemia entre 2,5 y 3,5 mEq/L o normokalemia, se adiciona el potasio en la hidratación de mantenimiento, y la dosis se calculará de 2 – 3 mEq/Kg/día en menores de 10 Kg y de 40 – 60 mEq/m²SC/día en mayores de 10 Kg.

- En caso de hiperkalemia diferir la corrección de potasio hasta obtener un gasto urinario adecuado (mayor de 40 mL/h) (E).

- Algunos autores sugieren para corrección de potasio administrar 2/3 en forma de cloruro de potasio y 1/3 como fosfato de potasio para evitar la hipercloremia^{5,8} (E).

Ejemplo:

Paciente de 16 Kg con potasio en 2,8 mEq/L. Son 40 mEq x 0,65 m² = 26 mEq en 24 horas, distribuidos equitativamente en la solución de mantenimiento.

FOSFATO

Durante la CAD ocurre depleción de fosfato intracelular y se pierde a través de la diuresis osmótica¹⁸⁻²⁰, adicionalmente, el inicio del tratamiento con insulina promueve su paso al espacio intracelular²⁰⁻²². Esta hipofosfatemia puede empeorar si se prolonga el reinicio de la ingesta oral por más de 24 horas¹⁸⁻²⁰.

- No hay evidencia del beneficio clínico del reemplazo de fosfato (A), el déficit estimado es de 0,5 a 2 mmol/Kg, sin embargo, la hipofosfatemia severa o clínicamente manifiesta con debilidad muscular y depresión respiratoria debe corregirse, así como también en pacientes con disfunción cardíaca, anemia y fosfato sérico <1mg/dL(E)²⁴⁻²⁹.

- No existe una fórmula propuesta para la corrección de este electrolito; sin embargo, la ADA propone fosfato de mantenimiento de 0,5-1,5mmol/Kg⁵

- El efecto adverso más común de la administración de fosfato es la hipocalcemia (C)^{30,31}.

ACIDOSIS

La acidosis metabólica debe corregir al mejorar la hipovolemia por la eliminación renal de ácidos orgánicos y al suprimir la producción de cetoácidos mediante la administración de insulina⁵ (A).

USO DE BICARBONATO

- Se recomienda su uso solo en caso de acidemia severa (si el pH es < 6.9 y bicarbonato es <5 mEq/L)

luego de la expansión de volumen ya que esto puede afectar la acción de la adrenalina durante la reanimación cardiopulmonar debido a que en la acidemia severa existe un compromiso de la perfusión tisular por disminución en la contractilidad cardíaca y vasodilatación periférica, pudiendo cursar además con depresión del sistema nervioso central (SNC) (E)⁹.

- Entre los efectos deletéreos de la administración de bicarbonato se describen: incremento de la osmolaridad plasmática por exceso de sodio, riesgo de hipokalemia, disminución de la captación tisular de oxígeno, predisposición al edema cerebral y acidosis paradójica del SNC³²⁻³⁵.

- Se propone la fórmula de la Sociedad Internacional de Diabetes en Población Pediátrica y Adolescente (ISPAD) para la corrección de bicarbonato: 1-2 mmol/Kg IV en 60 minutos (1 mmol = 1 mEq, 1 ml de Bicarbonato de Sodio al 5% tiene 0,6 mEq de HCO₃), diluido en partes iguales con solución fisiológica o agua destilada, dependiendo de los niveles de sodio⁸. De acuerdo a la evolución, repetir después de las 6 horas, si es necesario (E).

Ejemplo:

Paciente de 16 Kg.

Se calculan 16 Kg x 1 mmol = 16 mmol o mEq

Si 1cc de Bicarbonato tiene 0,6 mEq, 16 mEq equivalen a 9,6 cc de Bicarbonato de Sodio al 5%, que se administra diluido con 9,6 cc de solución a pasar en 60 minutos

INICIO DE LA VÍA ORAL

- Está recomendado cuando exista mejoría clínica importante con cetosis leve y el paciente manifieste su deseo de comer, aunque para este momento la cetonuria puede estar presente aún (E).

- Se iniciará tolerancia oral con líquidos y si el paciente presenta buena tolerancia, se reducirá la administración de líquidos IV (E)

- El cambio de Insulina IV a VSC se hará cuando existan **CRITERIOS DE RESOLUCIÓN**: Bicarbonato sérico >15 mEq/L, pH >7,3 y glucosa plasmática < 200 mg/dL. El cambio de insulina debe hacerse justo antes de una comida, y para evitar hiperglucemia de rebote, se recomienda colocar la insulina VSC cuya dosis se calculará según el nivel de glucemia antes de suspender la infusión IV, o de acuerdo a los requerimientos promedios, o el ajuste al esquema previamente usado.

La insulina VSC se administra de 15-60 min antes de la comida si es un análogo de acción rápida, y 1-2 horas antes si es insulina regular o cristalina⁵.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CON INSULINA SUBCUTÁNEA

- Si el paciente es conocido diabético mantener su esquema habitual de insulina de acuerdo a la dosis calculada ajustada según el peso.

- Si el paciente acaba de ser diagnosticado se proponen dos opciones de tratamiento:

Cálculo de dosis:

- Prepuberal: 0,5-0,7 Uds/Kg/día
- Puberal: 1-1,2 Uds/Kg/día⁵

- Antes del desayuno se darán 2/3 de la dosis total diaria de insulina, fraccionados de la siguiente manera: 1/3 insulina de acción rápida y 2/3 insulina de acción intermedia. El 1/3 restante de la dosis total diaria de insulina se fraccionará en dos dosis equitativas de acción rápida e intermedia para administrar en la noche; en nuestro servicio se recomienda que la insulina de acción rápida se administre antes de la cena y la insulina de acción intermedia antes de dormir (esquema disociado).

- Otro esquema aceptado y más fisiológico es el basal-bolos; en esta modalidad el 50% de la dosis total diaria de insulina es de acción ultra-lenta (glargina, detemir) en una dosis antes de dormir, o intermedia (NPH) en dos dosis; el 50% restante se cubre con análogos de acción ultra-rápida (lispro, aspart, glulisina) o insulina regular y se administra dividido en tres dosis, antes de cada comida (bolos preprandiales).

- Durante las primeras 48 horas se debe hacer seguimiento continuo de las glucemias del paciente para evitar hiper o hipoglucemias graves corrigiendo con insulina adicional si la glucemia está por encima de 150 mg/dL.

Ejemplo	Esquema Tradicional	Esquema Basal-Bolos
Paciente debutante de 12 años	2/3 Predesayuno:	50% Bolos preprandiales (Insulina de acción corta)
Peso: 36 kg	16 Uds NPH + 8 Uds Cristalina	Predesayuno: 6 Uds
Dosis: 1 Ud/kg/día= 36 Uds/día	1/3 Resto del día:	Prealmuerzo: 6 Uds
	Preceña: 6 Uds de cristalina	Preceña: 6 Uds
	Hora sueño: 6 Uds de NPH	50% Basal: 18 Uds Hora sueño de insulina lenta o ultra-lenta

COMPLICACIONES

- El edema cerebral moderado es un fenómeno universal en la recuperación de la CAD, tal como quedó demostrado en una serie de casos³⁶; sin embargo, el edema cerebral grave y progresivo es la complicación más temida y se presenta en aproximadamente 0,5-1% de los casos, la mortalidad está alrededor del 21-24% y suele

desarrollarse en las primeras 4-12 horas luego del inicio del tratamiento^{7,37-39}. Hay factores de riesgo para el desarrollo de edema cerebral tales como: edad < 5 años, diabetes de reciente diagnóstico, larga duración de los síntomas, severa hipocapnia tras corregir la acidosis, elevación del nitrógeno ureico en sangre, acidosis severa, tratamiento con bicarbonato, hipernatremia y sobrehidratación inicial (C)^{7,37,39}. Todas las guías recomiendan evaluación neurológica continua con especial énfasis en respuesta motora, verbal y ocular, alteraciones pupilares, signos de focalización neurológica, bradicardia, hipertensión y reducción inexplicada de la saturación de oxígeno⁸. Se propone para su tratamiento manitol IV 0,25 a 1 g/Kg, administrar en 20 minutos (C). Repetir en 2 horas si no hay respuesta inicial^{40,41}. Como alternativa, solución salina hipertónica al 3% de 5 a 10 mL/Kg administrar en 30 minutos (C). En ocasiones puede ser necesaria la hiperventilación (C), no se recomienda el uso rutinario de esteroides^{42,43}.

- Hipoglucemia se presenta en el 10% de los pacientes y se debe usualmente a excesiva dosis de insulina o inadecuado aporte de dextrosa.

- Hiperglucemia de rebote, dada por la interrupción de la terapia con insulina IV luego de la recuperación del paciente, pasando en forma inmediata a la insulina VSC sin mantener la vía IV.

- Hipokalemia producida por la administración de insulina y el tratamiento de la acidosis sin la adecuada reposición de potasio, es una complicación potencialmente letal.

- Edema pulmonar por exceso de líquidos, insuficiencia miocárdica, disminución de la presión oncótica, aumento de la permeabilidad capilar o por causa neurológica como consecuencia del aumento de la presión intracraneal⁴⁴. Suele manifestarse como un síndrome de dificultad respiratoria.

APÉNDICES

Apéndice 1. Escala de Glasgow Modificada en Pediatría.

Respuesta Ocular	Respuesta Verbal	Respuesta Verbal (Lactantes)	Respuesta Motora
1.- No apertura ocular	1.- No respuesta verbal	1.- No responde	1.- No hay respuesta
2.- Apertura ocular al dolor	2.- Sonidos incomprensibles	2.- Inconsolable, irritable, no conecta con el medio	2.- Extensión al dolor
3.- Apertura ocular al llamado	3.- Lenguaje incoherente	3.- Llanto persistente, gemidos. Emite sonidos vocales	3.- Flexión al dolor
4.- Apertura ocular espontánea	4.- Confuso. Conversación desorientada	4.- Llanto consolable	4.- Retirada al dolor
	5.- Orientado. Conversación normal	5.- Se orienta al sonido. Sonrisa social. Balbuceo	5.- Localiza al dolor
			6.- Obedece órdenes

Tomado de referencia 8.

Apéndice 2. Cálculo de la Superficie Corporal

Peso	Fórmula
1-5 Kg	$0,05 \times \text{Kg} + 0,05$
6-10 Kg	$0,04 \times \text{Kg} + 0,10$
11-20 Kg	$0,03 \times \text{Kg} + 0,20$
21-40 Kg	$0,02 \times \text{Kg} + 0,40$

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

Yajaira Zerpa, Roald Gómez-Pérez, Andrés Bermúdez, Lilia Uzcátegui, Elsy Velázquez, Isabel Benítez, Marly Vielma, Jenny Rivera, Sonia Araujo, Alba Salas, Maracelly Mederico, María Alejandra Vergel, Darling Dávila, Yuraima Villarreal, Miguel Sánchez, Jueida Askoul, Yorgi Rincón, Magda Luna, Víctor Gil, José Zerpa, Julio Pacheco, Yanire Mejía, Gabriela Arata-Bellabarba.

1. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beaugard H, Ekoé JM, Fournier H, Havrankova J. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ*. 2003; 168:859-866.
2. Umpierrez G, Murphy M, Kitabchi A. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Diabetes Spectrum* 2002; 15:28-36.
3. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:75-78.
4. Levy-Marchal C, Papoz L, de Beaufort C, Doutreix J, Froment V, Voirin J, Czernichow P. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med* 1992; 9:279-284.
5. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling M. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006; 29:1150-1159.
6. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, Dicarolo J, Neely EK, Barnes P, Bottomly J, Kuppermann N. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2004; 145:164-171.
7. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001; 85:16-22.
8. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, Rosenbloom A, Sperling M, Hanas R. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10(Suppl 12):118-133.
9. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf JI; European Society for Paediatric Endocrinology; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 113(2):e133-140.
10. Koves IH, Neutze J, Donath S, Lee W, Werther GA, Barnett P, Cameron FJ. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diabetes Care*. 2004; 27:2485-2487.
11. Umpierrez G, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire A, Kitabchi A. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004; 27:1873-1878.
12. Della Manna T, Steinmetz L, Campos P, Farhat S, Schwartsman C, Kuperman H, Setian N, Damiani D. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog. *Diabetes Care* 2005; 28:1856-1861.
13. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Eng J Med* 1983; 309: 159-169.
14. Lindsay R, Bolte RG. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* 1989; 5: 77-79.
15. Edge J, Jakes R, Roy Y, Hawkins M, Winter D, Ford-Adams ME, Murphy NP, Bergomi A, Widmer B, Dunger DB. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006; 49: 2002-2009.
16. Kitabchi AE. Low-dose insulin therapy in diabetic ketoacidosis: fact or fiction?. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 337-363.
17. Nabarro J, Spencer A, Stowers J. Metabolic studies in severe diabetic ketosis. *Q J Med* 1952; 82: 225-248.
18. Bonadio WA, Gutzeit MF, Losek JD, Smith DS. Outpatient management of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child* 1988; 142: 448-450.
19. Linares MY, Schunk JE, Lindsay R. Laboratory presentation in diabetic ketoacidosis and duration of therapy. *Pediatr Emerg Care* 1996; 12: 347-351.
20. Atchley D, Loeb R, Richards D, Jr., Benedict E, Driscoll M. On diabetic ketoacidosis: A detailed study of electrolyte balances following the withdrawal and reestablishment of insulin therapy. *J Clin Invest* 1933; 12: 297-326.
21. Guest G. Organic phosphates of the blood and mineral metabolism in diabetic acidosis. *Am J Dis Child* 1942; 64: 401-412.
22. Guest G, Rapoport S. Electrolytes of blood plasma and cells in diabetic acidosis and during recovery. *Proc Am Diabetes Assoc* 1947; 7: 95-115.
23. Riley MS, Schade DS, Eaton RP. Effects of insulin infusion on plasma phosphate in diabetic patients. *Metabolism* 1979; 28: 191-194.
24. Gibby OM, Veale KE, Hayes TM, Jones JG, Wardrop CA. Oxygen availability from the blood and the effect of phosphate replacement on erythrocyte 2,3- diphosphoglycerate and haemoglobin oxygen affinity in diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 1978; 15:381-385.
25. Keller U, Berger W. Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Diabetes* 1980; 29:87-95.
26. Wilson HK, Keuer SP, Lea AS, Boyd AE 3rd, Eknayan G. Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1982; 142:517-520.

27. Becker DJ, Brown DR, Steranka BH, Drash AL: Phosphate replacement during treatment of diabetic ketosis: effects on calcium and phosphorus homeostasis. *Am J Dis Child* 1983; 137:241–246.
28. Fisher JN, Kitabchi AE: A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin EndocrinolMetab* 1983; 57:177–180.
29. Clerbaux T, Reynaert M, Willems E, Frans A: Effect of phosphate on oxygenhemoglobin affinity, diphosphoglycerate and blood gases during recovery from diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* 1989; 15:495–498.
30. Zipf WB, Bacon GE, Spencer ML, Kelch RP, Hopwood NJ, Hawker CD: Hypocalcemia, hypomagnesemia, and transient hypoparathyroidism during therapy with potassium phosphate in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1979; 2:265–268.
31. Winter RJ, Harris CJ, Phillips LS, Green OC: Diabetic ketoacidosis: induction of hypocalcemia and hypomagnesemia by phosphate therapy. *Am J Med* 1979; 67:897–900.
32. Assal JP, Aoki TT, Manzano FM, Kozak GP: Metabolic effects of sodium bicarbonate inmanagement of diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1974; 23:405–411.
33. Ohman JL, Jr., Marliss EB, Aoki TT, Munichoodappa CS, Khanna VV, Kozak GP: The cerebrospinalfluid in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1971; 284: 283–290.
34. Soler NG, Bennett MA, Dixon K, Fitzgerald MG, Malins JM: Potassium balance during treatment of diabetic ketoacidosis with special reference to the use of bicarbonate. *Lancet* 1972; 2(7779): 665–7
35. Lever E, Jaspan JB: Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *AmJ Med* 1983; 75: 263–268.
36. Krane EJ, Rockoff MA, Wallman JK, Wolfsdorf JI: Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1985;312:1147-1151.
37. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al: Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001; 344:264–269.
38. Bello FA, Sotos JF: Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children (Letter). *Lancet* 1990; 336:64
39. Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D: Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2005; 146:688–692.
40. Franklin B, Liu J, Ginsberg-Fellner F: Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatrics* 1982; 69:87–90.
41. Roberts MD, Slover RH, Chase HP: Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes* 2001; 2:109–114
42. Curtis JR, Bohn D, Daneman D: Use of hypertonic saline in the treatment of cerebral edema in diabetic ketoacidosis (DKA). *Pediatr Diabetes* 2001; 2:191–194
43. Kamat P, Vats A, Gross M, Checchia PA: Use of hypertonic saline for the treatment of altered mental status associated with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:239–242.
44. Sprung CL, Rackow EC, Fein IA: Pulmonary edema; a complication of diabetic ketoacidosis. *Chest*. 1980;77:687-688.

Instrucciones a los autores

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

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

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

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

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

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

Introducción: Se describen los fundamentos y objetivos del trabajo.

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

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

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

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

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

Introducción: Intención o motivo de la presentación del caso.

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

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

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

pertinente y la misma será publicada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN Y ENVÍO

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

PROCESO EDITORIAL

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

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

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

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

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

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

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

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