

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 8 Número 1: Febrero 2010 ISSN: 1690-3110



S. V. E. M.



REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Junta Directiva SVEM
Período 2008-2010

Presidente:

Dr. Claudio Urosa Páez

Secretaria:

Dra. Rusty Molina de Albarrán

Tesorera:

Dra. Gisela Merino de Méndez

Vocales:

Dra. Nancy Salaverría de Sanz
Dr. Enrico Sabatino

Dirección:

Edf. La Hacienda, piso 5,
oficina 35-C.

Urb. Las Mercedes.
Caracas - Venezuela.

Teléfonos: 0212 - 731.3039
0212-660.7994

e-mail: svem50@cantv.net.ve
web: svem.org.ve

Propósito

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (RVEM) es el órgano de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM). El propósito de la revista es dar a conocer los resultados de las investigaciones que se realizan en el área endocrino-metabólica. La revista es cuatrimestral y publica: editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, temas de actualidad, comentarios de menor extensión que los artículos, narraciones de experiencias y acontecimientos nacionales y regionales, informes sobre el estado de proyectos y programas, resultados de reuniones, simposios y conferencias en los que participa la SVEM, resúmenes de artículos recién publicados en otras revistas destacadas y cartas dirigidas al editor con la intención de esclarecer, discutir o comentar de manera constructiva las ideas expuestas en la revista.

Registro: ISSN: 1690-3110

Depósito legal: pp.200202ME1390

La **Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo**, es una revista arbitrada e indizada en el Índice de Revistas Venezolanas de Ciencia y Tecnología REVENCYT: RVR034. Incluida en: Lista general de publicaciones científicas y tecnológicas del FONACIT. En la base de datos IMBIOMED, LATINDEX y Saber-ULA.



**COORDINACIÓN DE LA REVISTA VENEZOLANA
DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
2009-2012**

COMITÉ EDITOR

Editora Directora:

M.Sc. Gabriela Arata-Bellabarba
Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina,
Universidad de los Andes (ULA), Mérida, Venezuela

Editora de Producción:

Dra. Mariela Paoli de Valeri
Unidad Endocrinológica, Instituto Autónomo Hospital
Universitario de los Andes (ULA), Mérida, Venezuela

Editores Asociados:

Dra. Elsy Velázquez y Dra. Lilia Uzcátegui
Unidad Endocrinológica, Instituto Autónomo Hospital
Universitario de los Andes (ULA), Mérida, Venezuela

Dra. Nancy Salaverría de Sanz
Centro Médico Profesional Las Mercedes, Caracas, Venezuela

Secretaria:

Lic. Vanessa Villarroel
Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina,
Universidad de los Andes (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 S.
Instituto de Investigaciones Cardiovasculares, ULA, Mérida, Venezuela

Dra. Sonia Tucci
Universidad Oliver Pool, Liverpool, UK

Dr. Ramón Gomis
Director RECERCA, España

COMITÉ DE APOYO

Capítulo Oriente:
Drs. Fredy Frontado y Omidres Pérez

Capítulo Central:
Dra. Evelin Hurtado

Capítulo Mérida:
Dra. Sonia Araujo
Capítulo Zulia:
Dra. Belinda Hómez de Delgado

Capítulo Táchira:
Dr. Luis Ernesto Jaimes

Capítulo Lara:
Dr. Mario Briceño

Capítulo Guayana:
Dra. Franca Mora

Dtto. Metropolitano:
Dr. Aure Gesine

EDITOR EMÉRITO

Dr. Jesús A. Osuna C.
Unidad Endocrinológica, Instituto Autónomo Hospital
Universitario de los Andes (ULA), Mérida, Venezuela

Periodicidad:

Cuatrimestral

Abreviatura Título:

Rev. Venez. Endocrinol. Metab.

Dirección:

Urb. Alto Chama, Avda. 2 (Tierra
Llana), N° 31. ZP: 5115.

Mérida-Venezuela
Apartado Postal: 522
e-mail: rvdeme@gmail.com

Acceso en:

svem.org
imbiomed.com
revencyt.ula.ve
saber.ula.ve
latindex.com

Suscripción:

Se envía por suscripción
o en calidad de canje de tipo
nacional o internacional.
El precio anual: Individual
Bs. 100,00 - US\$. 50,00.
Institucional
Bs. 60,00 - US\$. 40,00.

Arte Digital

Coop. Serv. MID548 r.l.
0414-748.90.35

Corrección

Lic. Rosa Vázquez. 0416-274.7257

Impresión

Producciones Editoriales CA
Avda. Los Próceres,
Zona Industrial Tassone
Galpón 2-A. Mérida.
proedicto@gmail.com

Instrucciones a los autores

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo es una revista arbitrada e indizada y considerará 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.

Presentación y envío: El trabajo se envía acompañado con una carta de presentación en la que conste la originalidad del mismo, la aceptación de su envío por parte de todos los autores, la de no haber sido publicado anteriormente ni haber sido simultáneamente enviado a otra revista, y que en caso de publicación cederá a la SVEM los derechos de copyright sobre el mismo. El envío puede ser realizado por correo electrónico: **rvdeme@gmail.com**; o por correo postal: al Editor-Jefe de la revista, apartado 522, Mérida-Venezuela; acompañado de la carta de presentación, el original y un disquete con el texto completo del manuscrito.

Estructura: El manuscrito, escrito en español, debe presentarse a doble espacio, con letra tamaño 12. **La primera página contendrá:** el título del artículo, nombre y apellido de los autores y su afiliación institucional; título abreviado (< de 40 caracteres); título en inglés; dirección postal, teléfono, fax y correo electrónico del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia. **Resumen:** en español y en inglés con un máximo de 300 palabras. Puesto que el resumen es la única parte que va incluida en la mayoría de las bases de datos electrónicas y a la cual accederán muchos de los lectores, los autores deben asegurarse de que en él se recojan de manera exacta los contenidos principales del artículo. Después del resumen se darán de tres a 10 palabras clave para fines de indización en bases de datos. Utilizar términos del Medical Subjects Index del Index Medicus.

La estructura del manuscrito depende del tipo de publicación.

Revisión bibliográfica: se recomienda una extensión máxima de 20 páginas. Su estructura: títulos y subtítulos acordes con el contenido; conclusiones y referencias bibliográficas. El resumen debe ser continuo y debe incluir palabras claves.

Artículo original: se recomienda una extensión máxima de 15 páginas, con los siguientes apartados: *Introducción:* se describen los fundamentos y objetivos del trabajo; *Métodos:* se debe exponer con la máxima claridad cómo se llevó a cabo el estudio, con la descripción del proceso de selección de sujetos de estudio, del procedimiento utilizado y de los métodos estadísticos aplicados. Los trabajos realizados en seres humanos deben indicar que han cumplido con las normas de 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:* deben presentarse siguiendo una secuencia lógica en texto, tablas e ilustraciones. No se deben repetir en el texto todos los datos incluidos en tablas e ilustraciones, es suficiente con destacar los resultados más relevantes; *Discusión:* relacionar los resultados con los objetivos del trabajo y resaltar las conclusiones que de ellos se derivan, evitar afirmaciones no contrastadas y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos; *Referencias Bibliográficas.* Estructura del resumen: objetivos, métodos, resultados, conclusiones. Palabras claves.

Caso clínico: se recomienda una extensión de 10 páginas, con los siguientes apartados: *Introducción, Caso clínico:* descripción de uno o más casos clínicos. *Discusión, y Referencias Bibliográficas.* Estructura del resumen: objetivos, caso clínico, conclusiones. Palabras claves.

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

Artículo de revista: Apellidos e iniciales del nombre de todos los autor(es), título del artículo, título abreviado de la revista; año; volumen y páginas inicial - final. Ejem: Brownie C, Habicht JP, Cogill B. Comparing indicators of health and nutritional status. Am J Epidemiol 1986;124:1031-1035. *Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista:* World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1992;70:17-23. *Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios etc.* Koeberle F. Pathologic anatomy of entero-megaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103. *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. Available: <http://www.ingress.com/> ~Accessed 8 June 1995.

Tablas: elaboradas a doble espacio, numeradas consecutivamente con números romanos. Tendrán un título breve y claro; cada columna debe contener un encabezado breve; debe indicarse claramente la base de las medidas relativas (porcentajes, tasas, índices) cuando estas se utilizan. La significancia estadística se denotará con los siguientes símbolos: ., †, ‡. Las llamadas a notas al pie del cuadro se harán mediante letras colocadas como exponentes (“voladitos”), en orden alfabético; no se utilizarán con este propósito cifras, asteriscos ni ningún otro símbolo. Se recomienda el auto formato Word básico 1. **Ilustraciones (figuras):** gráficos, diagramas, fotografías, etc. deben agregar información y no duplicarla. Se numerarán con números arábigos y a continuación el título y la explicación de la figura. Se identificará la fuente si se ha tomado de otra publicación. Se recomienda que tablas y figuras sean elaboradas en blanco y negro y el número total no sea mayor de seis.

Abreviaturas y símbolos: la primera vez que aparezca una abreviatura en el texto debe estar precedida por el término completo al que se refiere. Unidades de medida: emplear las unidades del Sistema Internacional (SI).

Proceso editorial: El comité editorial, acusará recibo del manuscrito e informará de su evaluación en el lapso de 30 días. Todos los manuscritos serán evaluados a ciegas por una terna arbitral, evaluadores nacionales y/o internacionales, preferiblemente externos al comité editor de la revista. El Comité Editor se reserva el derecho de hacer correcciones tendentes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista. Todos los trabajos originales aceptados para publicación serán propiedad de la SVEM, y no se podrán reproducir en parte o totalmente sin su permiso (Copyright).

REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Volumen: 8 - Número: 1 - Febrero 2010

Contenido

Editorial

ACTUALIZAR EL PATRÓN DE CRECIMIENTO DE REFERENCIA NACIONAL: ¿UNA REALIDAD NECESARIA?

Nolis Camacho-Camargo, Zarela Molina-Viana

1

Revisiones

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA Y RIESGO CARDIOMETABÓLICO

Marcos M. Lima, José Carmelo Nuccio, Marjorie Villalobos, Christopher Torres, Nathalie Balladares

3

EFFECTO DE LOS COMERCIALES DE TELEVISIÓN EN LA ESCOGENCIA Y CONSUMO DE ALIMENTOS EN LOS NIÑOS

Sonia Tucci

11

Trabajos Originales

ESTEATOSIS HEPÁTICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS: ASOCIACIÓN CON ADIPOSIDAD, LÍPIDOS, INSULINA Y ENZIMAS HEPÁTICAS

Nolis Camacho, Mayela Guillén, Mariela Paoli, Zarela Molina, Rosanna Cichetti, Yudisay Molina, Isabel Parra

19

Casos Clínicos

HIPERFOSFATASEMIA TRANSITORIA DE LA INFANCIA. A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Lilia Uzcátegui-Saughi

30

REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Volume: 8 - Number: 1 - February 2010

Contents

Editorial

- UPDATING THE GROWTH PATTERN OF THE NATIONAL REFERENCE: ¿A NECESSARY REALITY?
Nolis Camacho-Camargo, Zarela Molina-Viana 1

Review

- RENIN – ANGIOTENSIN SYSTEM AND CARDIOMETABOLIC RISK
Marcos M. Lima, José Carmelo Nuccio, Marjorie Villalobos, Christopher Torres, Nathalie Balladares 3

- EFFECT OF FOOD ADVERTISING ON CHILDREN'S FOOD PREFERENCES
Sonia Tucci 11

Original Works

- HEPATIC STEATOSIS IN OBESE CHILDREN AND ADOLESCENTS: ASSOCIATION WITH ADIPOSITY, LIPID, INSULIN, AND LIVER ENZYMES
Nolis Camacho, Mayela Guillén, Mariela Paoli, Zarela Molina, Rosanna Cicchetti, Yudisay Molina, Isabel Parra 19

Clinical Cases

- TRANSIENT HYPERPHOSPHATASAEMIA IN CHILDHOOD. A PRESENTATION OF TWO CLINICAL CASES
Lilia Uzcátegui-Saughí 30

ACTUALIZAR EL PATRÓN DE CRECIMIENTO DE REFERENCIA NACIONAL: ¿UNA REALIDAD NECESARIA?. Editorial

Nolis Camacho-Camargo, Zarela Molina-Viana

Servicio de Nutrición y Crecimiento Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida. Venezuela.

El crecimiento es un proceso continuo desde la concepción hasta la edad adulta, determinado por la carga genética de cada individuo y dependiente, tanto de factores ambientales como de un correcto funcionamiento del sistema neuroendocrino¹. La forma más fácil, económica y universalmente aplicable para observar el crecimiento físico es la antropometría, y de ella uno de los pilares de la ciencia que estudia el crecimiento y desarrollo: la Auxología².

La antropometría permite conocer el patrón de crecimiento propio de cada individuo, evaluar su estado nutricional y condición de salud, detectar alteraciones y posibilidades de recuperación. En el ámbito de poblaciones constituye un elemento valioso para la toma de decisiones en cuestiones de políticas de salud^{3,4}.

Para conocer el crecimiento de las poblaciones se utilizan estudios de tipo transversales y estudios de tipo longitudinales. Los transversales consisten en la medición de varios individuos en una sola ocasión por grupos de edad y sexo. Tienen la ventaja de que son de bajo costo, relativamente fáciles de ejecutar, importantes para el diagnóstico de la situación nutricional y del estado de salud de una población. Se utilizan para la elaboración de normas de referencias estáticas. Los estudios longitudinales, consisten en las mediciones secuenciales de un mismo individuo durante un período determinado, son de alto costo, difíciles de ejecutar e indispensables para medir la velocidad, la secuencia de eventos durante la pubertad y se emplean para la elaboración de normas de referencias dinámicas^{5,6}.

La información que se obtenga de las mediciones de una persona deberá ser comparada con tablas de referencia y de esta manera definiremos la situación de normalidad o sus desviaciones según la distribución percentilar en que se encuentre el individuo. En realidad, las tablas no son una definición de normalidad sino que representan lo que le sucede o cómo son la mayoría de las personas, lo cual quizás no sea lo ideal desde el punto de vista funcional o de salud. Las tablas se expresan en percentiles o en puntajes Z. Es necesario contar con patrones de referencia para cada medida, adecuados para sexo y edad. Las tablas norteamericanas del Centro Nacional para Estadísticas en Salud (NCHS) han sido las recomendadas por la Organización Mundial de la

Salud (OMS) como patrón internacional. Sin embargo, recientemente un Comité de Expertos de la OMS las ha considerado inadecuadas para evaluar el crecimiento de los niños amamantados. Se ha propuesto la elaboración de nuevas curvas que tomen en cuenta las diferencias étnicas y geográficas de las poblaciones⁷⁻⁹.

En vista de los cambios seculares que ocurren en todos los países en razón de embarazos más cuidados, mejor alimentación, menos enfermedades y mejores condiciones generales de vida, varios países han procedido a la actualización periódica de sus tablas de referencia a través de grandes encuestas poblacionales transversales. Así lo han hecho el Reino Unido y EE.UU. a través de Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición^{10,11}. Venezuela es otro de los países que ha procedido a la actualización de sus patrones de referencia; el segundo Estudio Nacional de Crecimiento Humano de la Población Venezolana buscará establecer estándares propios¹².

En la mayoría de los países los aumentos en talla se han acompañado de aumentos aún más importantes en el peso corporal de niños y adolescentes, de manera que el IMC ha aumentado en términos absolutos. Esto nos muestra una progresiva desviación hacia la derecha de la referencia, es decir hacia la malnutrición por exceso en la población infantil y adolescente. Las nuevas Tablas del Centers for Disease Control (CDC) reemplazaron en el año 2001 a las tradicionales del NCHS, que habían sido declaradas de referencia internacional por la OMS en 1994, debido a que los datos son de encuestas nacionales más recientes y con mayor representatividad demográfica y racial¹³. Esto nos lleva a plantearnos si realmente estamos haciendo un adecuado diagnóstico nutricional debido al aumento en las cifras de sobrepeso y obesidad mencionadas tanto en la infancia como en la adolescencia y de desnutrición en el primer año de vida. Ello pudiera mejorar quizás sí para el primer año de vida se emplearan las tablas elaboradas por la OMS para niños alimentados con lactancia materna¹⁴.

Diferentes grupos de expertos en el área, entre ellos la Internacional Obesity Task Force (IOTF)¹¹ han producido tablas de IMC "internacionales" reconociendo que el patrón del Centers for Disease Control (CDC)¹³ no es aplicable a todos los países del mundo debido a diferencias en la composición

y dimensión corporal. Cuando se evalúa una misma población con la Tabla Internacional IOTF y con la del CDC surgen diferencias importantes en la estimación de sobrepeso y obesidad, especialmente en la adolescencia y en la niñez temprana (más de 10%); esta diferencia de apreciación no es sistemática pues varía según las edades, lo cual tiene su explicación biológica^{11,13}. Por lo general estamos acostumbrados a valorar cuando las desviaciones son a la izquierda hacia los déficits pero no cuando son hacia la derecha, es decir, hacia el exceso.

Sería conveniente actualizar las tablas de referencia cada década, período necesario para poder ver las variaciones de nuestra población y apreciar los cambios estructurales lo cual es válido para la talla pero no para el peso, sobre todo cuando la recomendación internacional para evaluar sobrepeso es el IMC, el cual tiene la propiedad de neutralizar relativamente la influencia de la estatura sobre el tamaño corporal¹⁵⁻¹⁷.

El sobrepeso y la obesidad se presentan como la nueva pandemia del mundo, inclusive en el mundo pobre^{17,18}. Se hace necesario, por tanto, establecer nuestras propias referencias lo que permitirá conocer el comportamiento del crecimiento de la población. Aun cuando se nos hace difícil entender la importancia de determinar nuestros propios valores promedio, debido a que hemos sido formados para asimilar que los parámetros internacionales son los valores reales, no se puede tener estándares internacionales, con relación a seres humanos, como si fueran productos manufacturados, donde todas las variables están controladas. Con las personas no ocurre lo mismo pues hay que tomar en cuenta variables de índole ambiental, cuyo comportamiento no se puede predecir.

REFERENCIAS

1. Cusminsky M, Castro E, Azcona LCh, Jubany E, Mele E. Estudio longitudinal del crecimiento y desarrollo del niño en La Plata. Comisión de Investigaciones Científicas de la provincia de Buenos Aires. CIC 1966; 3(13):113.
2. Cole T. Growth Referente Standards. En: Nicoletti I, Gilli G, Eds Physiological and Pathological Auxology. Firenze Edizioni Centro Studi Auxologici: 2004.p.161-74
3. López M, Landaeta M. Manual de crecimiento y desarrollo. Caracas SVPP. Laboratorios Serono. FUNDACREDESA ; 1991
4. WHO Nutrition Programme. A growth curve for the 21st century. The WHO Multicentre Growth Reference Study. Geneva, 1997.
5. Guo S, Roche A, Fomon SJ, Nelson S, Chumlea W, Rogers R, Baumgartner R, Ziegler E, Siervogel R. Reference data for weight, length and gain in

- weight and length during the first two years of life. J Pediatr 1991; 119:355-362.
6. Méndez H, Lopez M, Landaeta M, Gonzalez A, Pereira I. Estudio Transversal de Caracas. Arch Venez Puer Ped 198; 49: 111-55.
7. Must A, Dallal G, Dietz W. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. Am J Clin Nutr 1991; 53:839-46.
8. Bacalao J., Amador M., Cruz J., Hermelo M. Referencias Nacionales o Internacionales asociadas al uso de indicadores Antropométricos. Taller sobre evaluación nutricional antropométrica en América Latina. SLAN, OPS, FUNDACIÓN Cavendes. Caracas. 1994.
9. Freire W. Criterios de clasificación y puntos de corte. En: Taller sobre evaluación nutricional antropométrica en América Latina. Informe de la reunión. López Blanco M, Hernández Valera Y, Torún B, Fajardo L eds. Ediciones Cavendes. Caracas, Venezuela. 1995;91-99.
10. Chinn S, Rona R. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross-sectional studies of British children, 1974-94. BMJ 2001; 322:24-26.
11. Cole T, Bellizzi M, Flegal K, Dietz W. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320:1240-1243.
12. López M, Landaeta M. La antropometría en el estudio del crecimiento y desarrollo físico. Experiencia Venezolana. Rev Esp Nutr Comunitaria 2003;9 (3):128-136
13. Flegal K, Ogden C, Wei R, Kuczmarski R, Johnson C. Prevalence of overweight in US children: comparison of US growth charts from the Centers for Disease Control (CDC) and prevention with other reference values for body mass index. Am J Clin Nutr 2001; 73(6):1086-1093.
14. Dewey K, Heining K, Nommsen L, Peerson J, Lonnerdal B. Growth of breast-fed and formula-fed infants from birth to 18 months: The Darling Study. Pediatrics 1992; 89:237-243.
15. Hernández Y, Arenas O, Henríquez G. Índice de Masa Corporal (Peso/Talla²) en niños y adolescentes venezolanos. Rev Cub Pediatr. 1989;61, 3: 323-333.
16. López M, Macias i C, Izaguirre I, Colmenares R. Índice de masa corporal en niños del estudio longitudinal de Caracas. Arch Venez Puer Ped Nutr. 1988; 4: 37-44.
17. Huus K, Ludvigsson J, Enskar K, Ludvigsson J. Risk factors in childhood obesity-findings from the All Babies In Southeast Sweden (ABIS) cohort. Acta Paediatr 2007; 96: 1321-5.
18. Lee J. Why Young Adults Hold the Key to Assessing the Obesity Epidemic in Children. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008;162(7):682-687

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA Y RIESGO CARDIO-METABÓLICO. Revisión

Marcos M. Lima¹, José Carmelo Nuccio², Marjorie Villalobos¹, Christopher Torres³, Nathalie Balladares³

¹Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. ²Centro de Investigaciones Cardiológicas. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. ³Laboratorio de Estudios Cardiovasculares y Neurociencias. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar.

RESUMEN

En años recientes el concepto clásico del sistema renina angiotensina ha experimentado cambios sustanciales. La identificación de los nuevos componentes del sistema renina angiotensina ha contribuido a modificar nuestro entendimiento acerca de su función en condiciones fisiológicas así como en diversas enfermedades. En este artículo de revisión nos enfocaremos en el papel de este sistema endocrino en el riesgo cardiometabólico.

Palabras Clave: Sistema renina angiotensina, angiotensina II, hipertensión, diabetes.

ABSTRACT

In the past few years the classical concept of the renin-angiotensin system has experienced substantial changes. The identification of the new components of the renin-angiotensin system have contributed to switch our understanding about its function in physiological situations and in several diseases. In this review we will focus on the role of this endocrine system in the cardiometabolic risk.

Key Words: Renin-angiotensin system, angiotensin II, hypertension, diabetes.

El Sistema Renina Angiotensina (SRA) es considerado un sistema endocrino cuyos metabolitos activos tienen una amplia variedad de funciones en diferentes órganos y tejidos. En la circulación, una proteasa altamente específica denominada renina, es capaz de convertir el angiotensinógeno de origen hepático en un decapeptido la angiotensina I (Ang I), el cual a su vez es convertido a angiotensina II (Ang II) por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)¹ Esta enzima se encuentra altamente expresada en las membranas de las células endoteliales de la circulación pulmonar y tiene la capacidad de inactivar también al sistema de las bradicininas².

En años recientes, el concepto del SRA ha experimentado cambios sustanciales, uno de ellos es el descubrimiento del SRA tisular o local, el cual se caracteriza por la presencia de los componentes del SRA a nivel de los tejidos³. En el año 1971 Ganten y cols.⁴ demostraron por primera vez que los componentes del SRA podían ser producidos localmente a nivel de

varios órganos y tejidos, y este SRA local parece ser regulado independientemente del SRA circulante, pero también puede interactuar con este último. De esta manera, los efectos del SRA local pudieran ocurrir en las mismas células que producen los péptidos (efecto intracrino y autocrino), en células vecinas (efecto paracrino) o a través de la circulación a órganos o tejidos específicos^{3,5}.

Este nuevo entendimiento del SRA ha permitido una mejor comprensión del efecto de este complejo sistema endocrino en varios órganos, así como su participación en un gran número de patologías que pueden ocurrir como consecuencia de la sobreactividad de este sistema. En este artículo trataremos la relación que existe entre el SRA y el riesgo cardiometabólico.

COMPONENTES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

Angiotensinógeno

El angiotensinógeno es una glucoproteína de 452 aminoácidos producido en el hígado, así

Artículo recibido en: Diciembre 2009. Aceptado para publicación en: Enero 2010.

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

como en otros tejidos incluyendo el corazón, riñones y tejido adiposo, el cual circula como un péptido biológicamente inactivo. Por medio de la acción de la renina, el angiotensinógeno es convertido en Ang I, el cual constituye el péptido precursor del SRA¹.

Renina

La renina es una proteasa producida por las células del aparato yuxtaglomerular del riñón y es considerada una enzima clave del SRA debido a la naturaleza limitante de su actividad hidrolítica sobre el angiotensinógeno¹. En años recientes la renina ha adquirido mayor importancia debido al descubrimiento del receptor de prorenina/renina (RPR, del inglés *renin prorenin receptor*). El RPR es un receptor transmembrana expresado en grandes cantidades en las células mesangiales, corazón, cerebro, adipocito visceral y en las células del músculo liso vascular^{6,7}.

La (pro)renina representa del 70 al 90% de la renina circulante en sujetos normales y más del 95% en pacientes con diabetes mellitus^{6,7}. La (pro)renina es un zimógeno catalíticamente inactivo que se une al RPR e induce un incremento en la conversión catalítica de angiotensinógeno a Ang I. Además, la unión de la

(pro)renina a su receptor genera una cascada de señales intracelulares asociadas con la activación de la proteincinasa asociada a mitógenos (MAPK, del inglés *mitogen-activated protein kinase*), la cinasa reguladora de señales extracelulares tipo 1 y 2 (ERK 1/2, del inglés *extracellular signal-regulated kinases*) y la fosforilación de la proteína de choque térmico 27 (HSP27, del inglés *heat shock protein 27*), conllevando a un aumento en la síntesis de ADN, colágeno tipo 1, fibronectina y factor de crecimiento transformador β -1 (TGF- β 1, del inglés *transforming growth factor- β 1*), los cuales son conocidos como mediadores en procesos de fibrosis y remodelado en varias enfermedades⁸⁻¹⁰ (Fig. 1). Estos descubrimientos han abierto las puertas a un nuevo grupo de medicamentos inhibidores directos de la renina.

Enzima Convertidora de Angiotensina

El papel de la ECA dentro del SRA está bien establecido desde los trabajos pioneros de Skeggs y cols. en el año 1956¹¹, los cuales demostraron que la ECA constituía la enzima clave en la generación de Ang II. Cuarenta y dos años después, Deddish y cols¹² describieron la acción de la ECA en el catabolismo de

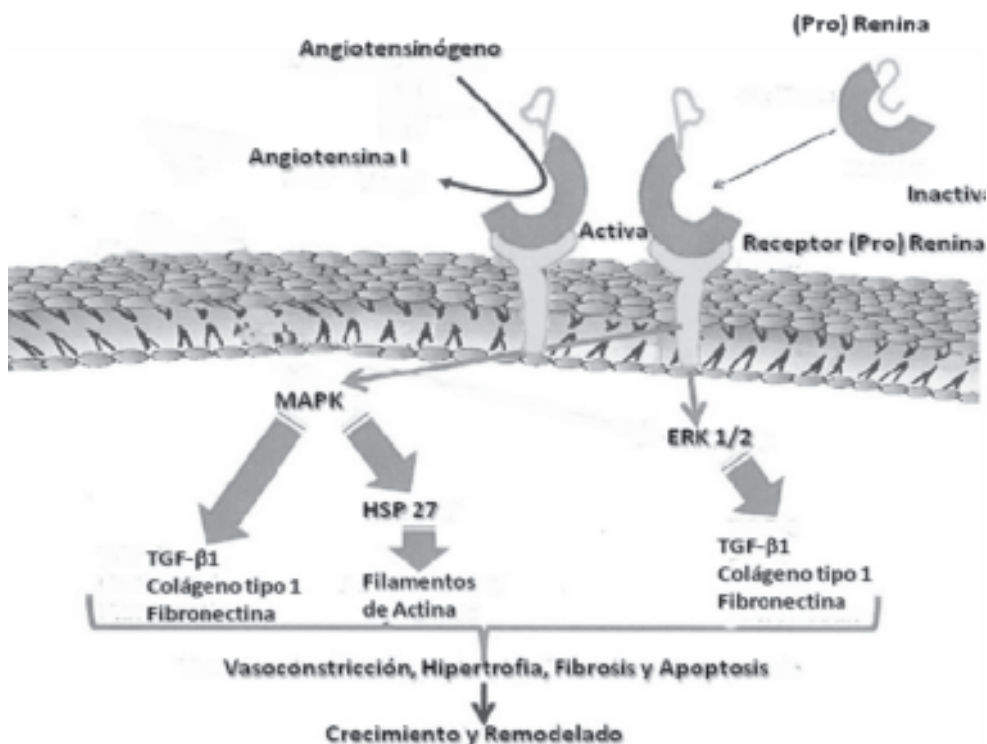


Fig. 1. Acciones Bioquímicas de la (Pro)Renina sobre su Receptor

Angiotensina (1-7). De esta manera, la ECA es capaz de producir un potente vasoconstrictor la Ang II e inactivar a la Ang (1-7) que tiene efectos vasodilatadores al actuar sobre el receptor Mas.

En el año 2000, dos grupos independientes identificaron una nueva enzima homóloga de la ECA, a la cual denominaron enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2)^{13,14}. Esta enzima es homóloga en un 42% con la ECA, pero con actividades bioquímicas diferentes. La ECA 2 al hidrolizar a la Ang I genera Angiotensina (1-9), la cual sirve como una vía indirecta para generar Ang II; sin embargo, la actividad catalítica de la ECA2 es 400 veces mayor sobre la Ang II que sobre la Ang I, y conlleva a la formación de Ang (1-7) con propiedades vasodilatadoras como se mencionó anteriormente^{13,14}. De esta manera, el SRA puede ser visto como un sistema endocrino dual en el que las acciones vasoconstrictoras/proliferativas y las acciones vasodilatadoras/antiproliferativas son reguladas en parte por un balance entre la ECA y la ECA2, lo cual hace fácilmente entendible el efecto benéfico que tienen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en el perfil de pacientes cardiometabólicos.

Angiotensina II

La Ang II fue aislada por primera vez en 1940 por Braun-Menendez y cols¹⁵ y en un principio fue caracterizada como un potente vasoconstrictor que incrementa la resistencia vascular periférica y en consecuencia eleva la presión arterial. En situaciones de depleción del volumen extracelular la Ang II reduce la excreción renal de sodio y agua alterando la hemodinámica renal y además estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal la cual provoca mayor reabsorción hidrosalina a nivel del túbulo contorneado distal y del túbulo colector. De esta manera la Ang II regula la presión arterial de forma directa al aumentar la resistencia vascular periférica y de forma indirecta al aumentar el volumen sistólico y por ende el gasto cardíaco¹⁶.

El receptor celular de la Ang II fue identificado en 1974 como un receptor de membrana con alta afinidad por la Ang II¹⁷. Posteriormente, en el año 2000 se identificaron dos subtipos de receptores: los AT₁ y los AT₂¹⁸. En humanos, los receptores AT₁ son ampliamente expresados en los vasos sanguíneos, corazón, riñón, glándulas

suprarrenales e hígado y los AT₂ están presentes principalmente en tejidos fetales, disminuyendo rápidamente después del nacimiento, encontrándose en baja cantidad en los tejidos de los adultos. Los receptores AT₁ median los efectos ya señalados de la Ang II; mientras que los AT₂ median efectos opuestos como vasodilatación, antiproliferación celular y apoptosis¹⁹. Este conocimiento ha permitido el desarrollo de bloqueadores de los receptores AT₁ de Ang II (BRA); sin embargo el bloqueo de los receptores AT₁, así como la inhibición de la ECA, son capaces de estimular el asa de retroalimentación de la renina, la cual como ya se comentó tiene efectos vasoconstrictores y proliferadores intrínsecos (Fig. 2)^{20,21}

EL SISTEMA CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME METABÓLICO

Más de un tercio de las muertes ocurridas a nivel mundial pueden ser atribuidas a un pequeño grupo de factores de riesgo, donde los cinco principales en orden decreciente son: hipertensión arterial, tabaquismo, hiperglicemia, sedentarismo y obesidad²². Se estima que al menos 50% de los pacientes hipertensos son resistentes a la insulina, siendo ésta una anomalía fundamental en la patogénesis del síndrome metabólico o cardiometabólico²³.

El incremento de la adiposidad visceral se asocia con alteraciones del metabolismo de la glucosa y lípidos, e hipertensión arterial, no habiéndose demostrado la misma correlación con la adiposidad subcutánea²⁴. El vínculo entre adiposidad visceral y complicaciones cardiometabólicas se enfoca en la interrelación entre la sensibilidad a la insulina, el sistema nervioso simpático, el SRA y el sistema de péptidos natriuréticos cardíacos²⁵.

CAMBIOS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR ASOCIADOS A LA OBESIDAD

La obesidad se caracteriza por un incremento del volumen plasmático y del gasto cardíaco con valores de resistencia vascular periférica en rango normal. Los obesos hipertensos muestran un aumento de la resistencia vascular periférica cuando se comparan con obesos normotensos²⁶. Los obesos además, responden a la hipertensión con un patrón geométrico del ventrículo izquierdo predominantemente excéntrico, exhibiendo mayor tendencia a la insuficiencia cardíaca, con un aumento del riesgo de 5% para hombres y 7% para mujeres

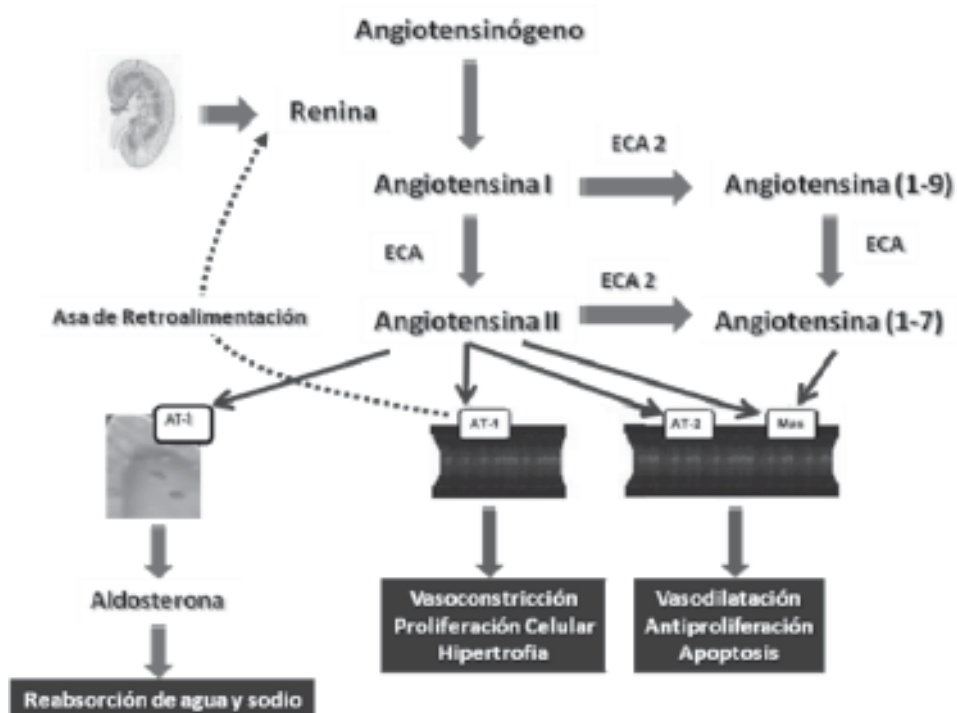


Fig. 2. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

por cada unidad de incremento del índice de masa corporal²⁷.

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA, SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO Y PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Los pacientes con obesidad visceral tienen niveles elevados de todos los componentes del SRA a pesar de un incremento en la ingesta de sodio, retención hidrosalina e hipertensión arterial. Se ha demostrado que la dieta hipocalórica y la pérdida de peso es capaz de corregir los niveles séricos y la actividad de la renina plasmática, angiotensinógeno y aldosterona, por lo que se infiere que la dieta hipercalórica juega un papel preponderante en la activación de este sistema²⁵.

La regulación anormal del SRA en pacientes obesos puede deberse a un incremento primario en los componentes del sistema o una falta de inhibición por parte de los sistemas antagonistas como los péptidos natriuréticos cardiacos. El adipocito es capaz de generar cada uno de los componentes del SRA, de manera tal que el incremento de la adiposidad visceral conlleva a un aumento en la producción local de angiotensinógeno y por ende a mayor actividad del SRA²⁵. La expresión genética del angiotensinógeno en el adipocito es distinta a

la hepática, y parece estar regulada por la alimentación. Una pérdida de 5 % de peso corporal se asocia con una disminución de la expresión genética y de los niveles circulantes de angiotensinógeno²⁸.

Por otro lado, se ha documentado la hiperactividad del sistema nervioso simpático en el síndrome metabólico y por ende en el estado de resistencia a la insulina. Los efectos simpaticoxcitatorios de la resistencia a la insulina están mediados por una acción central, a través de un efecto facilitador de la insulina sobre la actividad simpática a nivel del hipotálamo ventromedial, lo cual crea un ambiente favorable para el desarrollo de hipertensión arterial^{29,30}. Además, la leptina es capaz de mediar la activación del sistema simpático renal a través de la vía de la fosfatidil inositol - 3 cinasa (PI3K, del inglés *phosphatidylinositol 3-kinase*), enzima responsable de las acciones metabólicas de la insulina³¹. La estimulación simpática constituye el principal determinante de la secreción de renina desde la mácula densa, y puede además aumentar la expresión de angiotensinógeno en los adipocitos, haciendo retroalimentación positiva con el SRA. De la misma manera, la angiotensina II puede incrementar el tono simpático directamente a nivel central, o a nivel

periférico facilitando la transmisión post-sináptica e inhibiendo la recaptación de noradrenalina²³.

Tanto el péptido natriurético auricular como el ventricular pueden inhibir directamente la secreción de renina y aldosterona, así como al sistema simpático y la secreción de vasopresina. Igualmente, inhiben la proliferación de preadipocitos a adipocitos maduros, siendo este tejido el segundo lugar después del riñón en poseer la mayor cantidad de receptores para estas moléculas^{32,33}. Sin embargo, el sistema de los péptidos natriuréticos se encuentra disminuido en pacientes con síndrome metabólico, a pesar del incremento del tamaño ventricular. Esto es consecuencia de un aumento de su depuración en el tejido adiposo y un desacoplamiento del receptor y su segundo mensajero^{34,35}. Actualmente el fenómeno de inhibición de los péptidos natriuréticos cardíacos es visto como el primer elemento que ocurre en la hipertensión arterial asociada al síndrome metabólico, y la hiperactividad sostenida del SRA y del sistema nervioso simpático, es secundaria a la falta de inhibición por este sistema.

ANGIOTENSINA II Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

Las acciones de la Ang II sobre la sensibilidad insulínica han sido descritas en múltiples estudios desde que la resistencia a la insulina es considerada como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial y aterosclerosis³⁶.

La unión de la insulina a las subunidades α del receptor de insulina, lleva consigo la activación de la tirosina cinasa con la consiguiente autofosforilación de los residuos de tirosina del sustrato del receptor de insulina (IRS, del inglés *insulin receptor substrate*), esto producirá a su vez la activación de la cascada fisiológica de la PI3K y la posterior inducción de procesos metabólicos como la glucogénesis, glucólisis, síntesis de proteínas y lipogénesis. Se ha propuesto que la fosforilación de los residuos de serina/treonina del IRS bloquea la vía de la PI3K e induce resistencia a la insulina activando la cascada de la MAPK la cual tiene importantes efectos mitogénicos y proliferadores³⁷.

Khamzina y cols. describieron que la activación insulínica del "blanco" en mamíferos de la rapamicina (mTOR, del inglés *mammalian tar-*

get of rapamycin) y la cinasa ribosomal S6 tipo 1 (S6K-1, del inglés *ribosomal S6 kinase-1*) disminuyen la sensibilidad a la señal PI3K de la insulina en hepatocitos, posiblemente por incremento de la fosforilación de los residuos de serina del IRS, comportándose esta vía por tanto como un mecanismo de retroalimentación negativa que regula las señales insulínicas en diferentes tejidos³⁸.

En años recientes se ha descrito que los receptores AT₁ están conectados a vías de señalización usualmente asociadas con factores de crecimiento y receptores de citoquinas. Esto ocurre principalmente a través del acoplamiento del receptor AT₁ a la transactivación del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF, del inglés *epidermal growth factor*) el cual media eventos celulares tales como crecimiento, proliferación y migración celular^{16,39}. Estudios han demostrado que la Ang II al actuar sobre su receptor AT₁ produce activación de metaloproteasas de matriz (MMP, del inglés *matrix metalloproteases*) las cuales liberan EGF que activa a su vez a su receptor (EGFR, del inglés *epidermal growth factor receptor*), lo cual conlleva a la activación de la ERK 1/2, que posteriormente activa la mTOR/S6K-1 que producen fosforilación de los residuos de serina del IRS con la posterior desensibilización de la señal PI3K de la insulina, induciendo así a través de este complejo mecanismo resistencia a la insulina (Fig. 3)^{39,40}.

Por su parte, en el páncreas endocrino la actividad intrínseca del SRA regula el flujo sanguíneo dentro del islote y permite el reconocimiento de niveles elevados de glucosa y la oportuna liberación de insulina y de otras hormonas pancreáticas y péptidos mediadores. Estas observaciones surgen de estudios en roedores, en los cuales se evidenció que mejora el flujo sanguíneo a los islotes cuando reciben un IECA o un BRA. Estos cambios en la perfusión del páncreas pueden explicar el retraso en la primera fase de liberación de insulina en respuesta a la glucosa (disfunción de la célula beta); sin embargo, los mecanismos intrínsecos de este efecto aún no están completamente dilucidados⁴¹⁻⁴³.

Adicionalmente, la Ang II puede afectar el número y función de las células beta ya que incrementa el estrés oxidativo, la apoptosis y fibrosis del páncreas. Cuando la Ang II actúa sobre sus receptores AT₁ es un poderoso estímulo para la formación de radicales libres

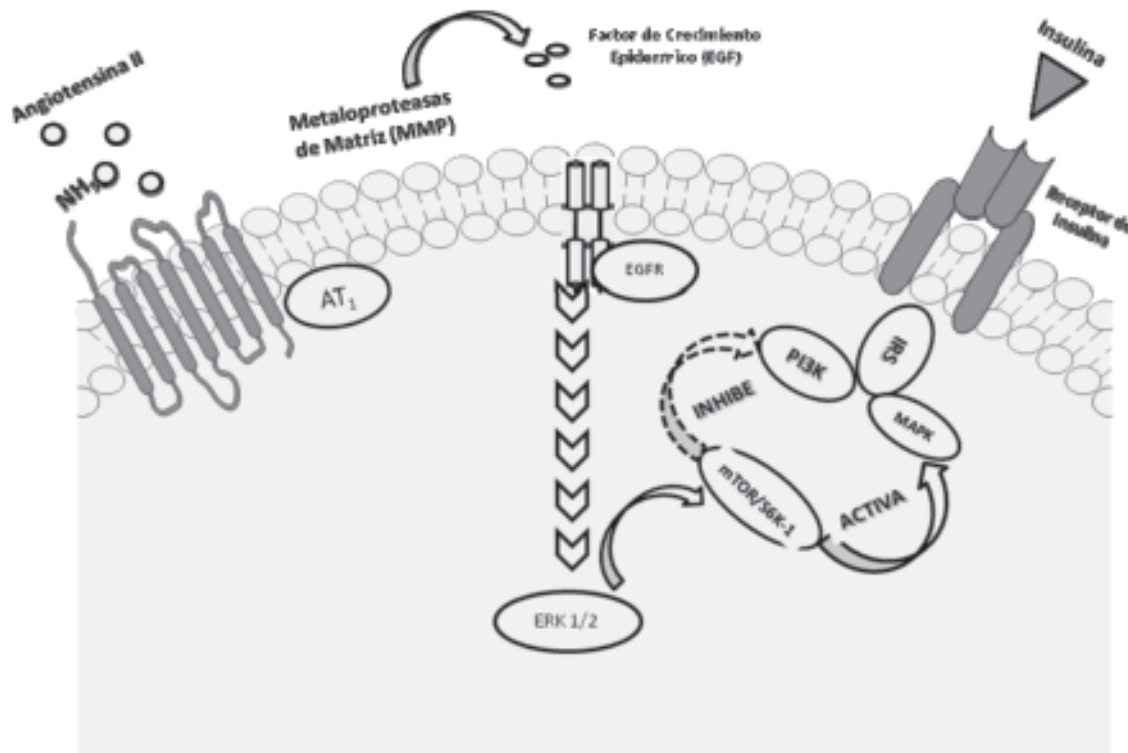


Fig. 3. Resistencia a la Insulina inducida por Angiotensina II

de oxígeno en los vasos sanguíneos por activación de las oxidasas de nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH) y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH) que se encuentran aumentadas en estados de hiperglicemia, esto favorecerá la producción de anión superóxido y de peróxido de hidrógeno, así como la formación de productos avanzados de glicosilación, lo cual conllevará a glucotoxicidad de la célula beta con la posterior apoptosis de la misma^{44,45}. Asimismo, la Ang II incrementa la producción de citoquinas y factores de crecimiento fibrogénicos que contribuyen a la aparición de placas de amiloide dentro del islote⁴⁶.

Estos conocimientos fisiopatológicos se han visto reflejados en la práctica clínica dado que la inhibición de la ECA ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina y el control glicémico en pacientes con diabetes así como una reducción del 14% de riesgo relativo en la incidencia de nuevos casos de diabetes según datos del estudio de prevención con Captopril⁴⁷. Se ha postulado que este efecto benéfico se logra a través de dos mecanismos principales: un efecto hemodinámico, ya que favorece el flujo sanguíneo a nivel de la

microcirculación de tejidos sensibles a la acción insulínica, principalmente tejido adiposo, músculo esquelético y célula beta-pancreática, lo cual facilitarían la acción de la insulina a la vez que promueve su secreción y además mejora la acción de la insulina a nivel de su receptor disminuyendo las concentraciones de Ang II y las alteraciones que ésta produce en la vía de señalización de la insulina⁴⁸. En pacientes diabéticos, el bloqueo del SRA tiene efectos cardioprotectores, al disminuir la rigidez arterial (perindopril, valsartán, losartán), la disfunción diastólica ventricular (candesartán, quinapril, losartán), la progresión de la calcificación de las arterias coronarias, la disfunción endotelial inducida por hiperglicemia, así como también la respuesta inflamatoria (Valsartán)⁴⁹.

Actualmente se lleva a cabo el estudio NAVIGATOR, acrónimo del inglés *Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research*, con seguimiento a 7 años, donde se evalúa diabetes mellitus de nuevo inicio y aparición de eventos cardiovasculares mayores, a fin de demostrar si el bloqueo del SRA previene el desarrollo de diabetes mellitus⁵⁰. Por otro lado, están surgiendo medicamentos novedosos que permiten

intervenir de manera positiva en el balance del SRA, tal es el caso del uso de ECA2 recombinante humana en modelos de ratones diabéticos, lo cual ha demostrado que es capaz de reducir la progresión de la nefropatía diabética mediante la disminución de la presión arterial y de la actividad de las oxidasas de NADPH, lo cual a todas luces refleja el efecto protector de la ECA2 y su posible uso a futuro para reducción de riesgo cardiometabólico global⁵¹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zaman MA, Oparil S, Calhoun DA. Drugs targeting the renin-angiotensin aldosterone system. *Nature* 2002; 1: 621-636.
- Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 2003; 24: 261-271.
- Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747-803.
- Ganten D, Marquez-Julio A, Granger P, Hayduk K, Karsunky KP, Boucher R, Genest J. Renin in dog brain. *Am J Physiol* 1971; 221: 1733-1737.
- Miyazaki M, Takai S. Tissue angiotensin II generating system by angiotensin-converting enzyme and chymase. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 391-397.
- Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008; 264: 224-236.
- Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int* 2006; 69: 1503-1506.
- Jan Danser AH, Batenburg WW, Van Esch JH. Prorenin and the (pro) renin receptor – an update. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1288-1292.
- Nguyen G, Burckle C, Sraer JD. The renin receptor: the facts, the promise and the hope. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 51-55.
- Batenburg WW, Jan Danser AH. The (Pro) renin receptor: a new addition to the renin-angiotensin system?. *Eur J Pharmacol* 2008; 585: 320-324.
- Skeggs LT, Kahn JR, Shumway NP. The preparation and function of the hypertensive-converting enzyme. *J Exp Med* 1956; 103: 295-299.
- Deddish PA, Marcic B, Jackman HL, Wang HZ, Skidgel RA, Erdös EG. N-domain-specific substrate and C-domain inhibitors of angiotensin-converting enzyme: angiotensin (1-7) and keto-ACE. *Hypertension* 1998; 31: 912-917.
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart R, Acton S. A Sistema Renina angiotensina y riesgo cardiometabólico novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000; 87: E1- E9.
- Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner A. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000; 275: 33238-33243.
- Braun-Menendez E, Fasciolo JC, Leloir LF. The substance causing renal hypertension. *J Physiol (Lond)* 1940; 98: 283-298.
- Hunyady L, Catt KJ. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 953-970.
- Glossmann H, Baukal A, Catt KJ. Angiotensin II receptors in bovine adrenal cortex. Modification of angiotensin II binding by guanyl nucleotides. *J Biol Chem* 1974; 249: 664-666.
- De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger Th. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 415-472.
- Touyz RM, Schiffrin EL. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 639-672.
- Weber MA, Giles TD. Inhibiting renin-angiotensin system to prevent cardiovascular diseases: do we need a comprehensive strategy?. *Rev Cardiovasc Med* 2006; 7: 45-54.
- Gradman AH, Pinto R, Kad R. Current concepts: rennin inhibition in the treatment of hypertension. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 120-126.
- World Health Organization. Global health risk. Mortality and burden of disease attributable to selected major risk. Geneva: World Health Organization, 2009.
- Manrique C, Lastra G, Gardner M, Sowers J. The renin angiotensin aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidative stress. *Med Clin Am* 2009; 93: 569-582.
- Klein S, Fontana L, Young V, Coggan A, Kilo C, Patterson B, Mohammed B. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factor for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2549-2557.
- Sarzani R, Salvi F, Dessi P, Rappelli A. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens* 2008; 26: 831-843.
- Aneja A, El-Atat F, McFarlane S, Sowers J. Hypertension and obesity. *Recent Progr Horm Res* 2004; 59: 169-205.

27. Messerli F, Sundgaard K, Reisin E, Dreslinski G, Ventura H, Oigman W, Frohlich E, Dunn F. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Ann Intern Med* 1983;99:757-761.
28. Harp J, Henry S, Di Girolamo M. Dietary weight loss decreases serum angiotensin-converting enzyme activity in obese adult. *Obes Res* 2002;10: 985-990.
29. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti F, Scopelliti F, Seravalle G, Paleari F, Gamba P, Mancia G. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005;48: 1359-1365.
30. Rosa FJ, Lima Martínez M, Romero Vecchione E. Regulación Neuroendocrina de la función cardiovascular en el síndrome metabólico y diabetes. Interrelación con la sensibilidad a la sal. En: Soltero I editor. *Aterosclerosis al Día VII*. Caracas. Editado por Asociación Venezolana de Aterosclerosis AVA. 2009. p. 226-255.
31. Cooper S, Whaley A, Habibi J, Wei Y, Lastra G, Manrique C, Stas S, Sowers J. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H2009-H2023.
32. Potter L, Abbey S, Dickey D. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 2006; 27: 47-72.
33. Sarzani R, Dessi P, Paci M, Espinosa E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest* 1996; 19:581-585.
34. Mehra M, Uber P, Park M, Scott R, Ventura H, Harris B, Frohlich E. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1590-1595.
35. Dessi P, Sarzani R, Rappelli A. The natriuretic peptide system in obesity-related hypertension: new pathophysiological aspects. *J Nephrol* 1998;11: 296-299.
36. Marrero MB, Fulton D, Stepp D, Stern DM. Angiotensin II-induced insulin resistance and protein tyrosine phosphatases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 2009-2013.
37. Lima M, Rosa F, Marin A. Síndrome metabólico y adiponectina. *Informed* 2008; 10: 195-201.
38. Khamzina L, Veilleux A, Bergeron S, Marette A. Increased activation of the mammalian target of rapamycin pathway in liver and skeletal muscle of obese rats: possible involvement in obesity-linked insulin resistance. *Endocrinology* 2005; 146: 1473-1481.
39. Olivares-Reyes JA, Shah BH, Hernandez-Aranda J, García-Caballero A, Farshori MP, García-Sainz JA, Catt KJ. Agonist-induced interactions between angiotensin AT1 and epidermal growth factor receptors. *Mol Pharmacol* 2005; 68: 356-364.
40. Arellano-Plancarte A, Hernandez-Aranda J, Catt KJ, Olivares-Reyes JA. Angiotensin-induced EGF receptor transactivation inhibits insulin signaling in C9 hepatic cells. *Biochem Pharmacol* 2010; 79: 733-745.
41. Jansson L. The regulation of pancreatic islet blood flow. *Diab Metab Rev* 1994; 10: 407-416.
42. Carlsson PO. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia* 1998; 41: 127-133.
43. Olivares-Reyes JA, Arellano A, Castillo JR. Angiotensin II and the development of insulin resistance: implications for diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302: 128-139.
44. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002; 346: 1999-2001.
45. Matsuoka T. Glycation-dependent reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *J Clin Invest* 1997; 99: 144-150.
46. Jaikaran ET, Clark A. Islet amyloid and type 2 diabetes: From molecular misfolding to islet pathophysiology. *Biochem Biophys Acta* 2001; 1537: 179-203.
47. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, for the CAPPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/betablocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care*. 2001; 24:2091-2096.
48. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001, 37: 1053-1059.
49. Braga M, Leiter L. Role of renin-angiotensin system blockade in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009; 104: 835-839.
50. Califf R, Boolell M, Haffber S, Bethel M, McMurray J, Duggal A, Holman R. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in patients with impaired glucose tolerance: rationale and design of the nateglinide and valsartan in impaired glucose tolerance outcome research (NAVIGATOR) trial. *Am Heart J* 2008; 156: 623-632.
51. Oudit G, Liu GC, Zhong JC, Basu R, Chow FL, Zhou J, Loibner H, Janzek E, Schuster M, Penninger JM, Herzenberg AM, Kassiri Z, Scholey JW. Human recombinant ACE2 reduces the progression of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2010; 59: 529-538.

EFECTO DE LOS COMERCIALES DE TELEVISIÓN EN LA ESCOGENCIA Y CONSUMO DE ALIMENTOS EN LOS NIÑOS. Revisión

Sonia Tucci

School of Psychology, University of Liverpool, Eleanor Rathbone Building, Bedford Street South, Liverpool L69 7ZA, England

RESUMEN

Esta revisión examina los efectos de los comerciales televisados de alimentos en la preferencia y consumo de los mismos en niños, lo cual sin duda conlleva a alteraciones en su peso corporal. Es importante señalar que la gran mayoría de los alimentos promovidos en los comerciales de televisión son alimentos de bajo valor nutricional y calóricamente densos. Esto contrasta notablemente con los alimentos saludables promocionados por los gobiernos, organizaciones de salud, escuelas y padres. Los comerciales de televisión ejercen un efecto directo en la preferencia por alimentos, y estimulan la compra y el consumo de los mismos. Niños expuestos a comerciales de alimentos comen más después de verlos. Aunque dicha exposición aumenta el consumo independientemente del peso corporal del niño, los mayores aumentos en la ingesta se ven en niños obesos, seguidos de niños con sobrepeso y finalmente niños de peso normal. El efecto de los comerciales de televisión es evidente en niños desde edades muy tempranas (3 años). Se finaliza mencionando las estrategias actuales que se han propuesto para reducir la comercialización de alimentos a niños y las consecuencias favorables que esto traería.

Palabras clave: obesidad, sobrepeso, niños, televisión, alimentos, comerciales, preferencia alimentaria

ABSTRACT

This review examines the effect of food advertising on children's food preferences, food choice and, ultimately, children's obesity. The majority of food items promoted by TV adverts are calorically dense/ low nutritional value products. This contrasts with the healthy diet promoted by governments, health organisations schools and parents. Food TV adverts exert a direct effect on food preferences, they influence purchase behaviour and increase their consumption. Children eat more after viewing food TV adverts. Although this increase can be seen in all weight groups, obese children tend to eat more, followed by overweight children and normal weight children. The effect of food adverts is present even at the age of 3. The review ends by mentioning the strategies that have been proposed in order to decrease food promotion to children and favourable consequences of this.

Key words: Obesity, overweight, children, TV adverts, food, food preference.

La tendencia al sobrepeso y obesidad en la infancia es un fenómeno mundial muy bien caracterizado. Con la excepción de algunos países de muy bajos ingresos, en la mayoría, el sobrepeso y la obesidad tanto en niños de edad preescolar como escolar ha aumentado, siendo este fenómeno más pronunciado en países desarrollados y en áreas urbanas¹.

La combinación de sedentarismo aunado al aumento de la disponibilidad de alimentos apetecibles, fáciles de preparar y con un alto contenido calórico es un factor que contribuye al desarrollo de sobrepeso en la infancia². Existe

evidencia de que el consumo de calorías en niños ha ido en aumento, principalmente debido a un exceso en el consumo de productos calóricamente densos con bajo contenido nutricional³ y está de más decir que el aumento en los índices de sobrepeso y obesidad se correlaciona con el aumento en el consumo de comidas rápidas y gaseosas⁴. Dada la asociación entre obesidad infantil y deterioro en la salud en la edad adulta, la lucha contra la obesidad en la infancia se ha convertido en una meta de carácter mundial⁵. Los comerciales de televisión son la forma dominante de promoción de

Artículo recibido en: Octubre 2009. Aceptado para publicación en: Diciembre 2009.

Dirigir correspondencia a: Dra. Sonia Tucci. sonia.tucci@liv.ac.uk

alimentos a niños⁶. Existen numerosos reportes que indican una asociación entre el número de horas destinadas a ver televisión y la adiposidad tanto en niños como en adolescentes⁷⁻¹³. Un estudio trans-cultural, que incluyó datos de USA, Australia y ocho países Europeos, demostró que existe una asociación significativa entre obesidad infantil y el número de comerciales de alimentos dulces o altos en grasas transmitidos por un período de 20 horas de programación infantil¹⁴. Parecería lógico deducir que el aumento de los índices de obesidad es causado por un aumento a la exposición a comerciales de alimentos no saludables; sin embargo, existe evidencia que sugiere que los niños con sobrepeso u obesos responden más intensamente a dichos comerciales¹⁵.

Es también importante resaltar que las horas viendo televisión en la infancia son un importante predictor de adiposidad en la edad adulta, lo cual atribuye a la televisión un rol causal en dicho trastorno^{12,16-17}. Aunque parte del efecto de la televisión en el desarrollo de un exceso de adiposidad es atribuible a la falta de ejercicio (más horas de televisión conllevan a menos horas de ejercicio)¹⁶, la mayoría de los estudios concuerdan en que el aumento de adiposidad asociado al aumento en las horas viendo televisión está asociado principalmente con modificaciones en la dieta¹⁸. Se ha estimado que cada hora adicional de televisión por día conlleva a un consumo adicional de 156 kcal¹⁹. Este aumento se debe a un incremento en el consumo de alimentos poco saludables como bocadillos/meriendas/golosinas²⁰⁻²¹ y una reducción en el consumo de alimentos saludables como frutas y vegetales²²⁻²⁵. La asociación que existe entre ver televisión y obesidad es claramente preocupante ya que en los niños esta actividad es la forma más popular de pasar el tiempo libre en casi todo el mundo. En el Reino Unido, los niños ven un promedio de 17 horas de televisión por semana²⁶ lo que los expone a un promedio diario de 15 comerciales de alimentos²⁷ de los cuales 98% promueven productos altos en grasa, azúcar y/o sodio²⁸. Aunado a esto, dichos comerciales asocian comportamientos alimentarios poco saludables con imágenes positivas como aumento de popularidad. Un 58% de los comerciales de alimentos presentados durante la programación infantil muestra comportamientos nutricionalmente

indeseables como comer bocadillos/meriendas/golosinas fuera de las horas de comer²⁹⁻³². Un análisis del contenido de los comerciales de alimentos en USA reveló que aproximadamente el 28% son de cereales, 18% dulces, 12% bocadillos/meriendas/golosinas, 12% restaurantes de comida rápida y 9% bebidas³³. Varios estudios han demostrado que los comerciales de alimentos modifican la preferencia por las marcas presentadas en el comercial³⁴⁻³⁵. Sin embargo, evidencia aún más reciente ha demostrado que dichos comerciales, bajo ciertas circunstancias, pueden incluso aumentar la ingesta calórica³⁶⁻³⁷. Es interesante resaltar que los alimentos más favorecidos en los comerciales se diferencian marcadamente de los alimentos recomendados por los especialistas en salud y nutrición, y temas como diversión y fantasía en vez de salud y nutrición son los que se usan normalmente para promoverlos a los niños mientras que, las dietas saludables reciben prácticamente muy poco apoyo³⁸.

Existe evidencia de que los niños perciben y disfrutan los comerciales que promueven alimentos, sin embargo, establecer que dichas promociones ejercen influencia sobre ellos es un problema complejo. Esto ha sido investigado examinando lo que saben los niños sobre ciertos alimentos, sus preferencias alimentarias, su comportamiento alimentario (compra y consumo) y el efecto sobre su salud (ej: obesidad, colesterol). El siguiente paso sería establecer si existe una asociación entre la promoción de ciertos alimentos con lo que consumen y la obesidad. Algunos estudios han obtenido una clara asociación entre ver televisión, el tipo de dieta, la obesidad y los niveles de colesterol. Es sin embargo imposible saber si dicho efecto es causado por los comerciales en sí, el sedentarismo asociado a ver televisión o el consumo de bocadillos / meriendas/golosinas que ocurre mientras se ve televisión.

ESTRATEGIAS DIRIGIDAS A LOS NIÑOS

Los comerciales de alimentos dirigidos a niños se caracterizan por ser presentados por individuos del sexo masculino ya sea de cuerpo presente o a través de la voz. Otros adultos que aparecen en dichos comerciales tienden a ser héroes o villanos de caricaturas. En términos de consumo de comida, los comerciales de alimentos transmiten un mensaje mixto³⁹ ya

que los actores en los comerciales se ven saludables y delgados a pesar de estar consumiendo alimentos de bajo contenido nutricional. Los comerciales de alimentos dirigidos a niños hacen un enorme uso de técnicas de animación en comparación con otros comerciales dirigidos a niños (que no ofrecen alimentos) o comerciales de alimentos dirigidos a adultos³⁰.

Los principales temas utilizados en dichos comerciales se basan en el sabor de los productos (dulzura), propiedades nutricionales, apariencia física y textura, temas de aventura y fantasía, diversión/humor, precio, novedad/modernidad y aspectos sociales del producto. Entre los productos comúnmente presentados a niños, los cereales son prácticamente los únicos que utilizan el valor nutricional como factor atrayente⁴⁰⁻⁴². Se puede concluir que, comparados con comerciales dirigidos a adultos, así como otros (no alimentos) comerciales dirigidos a niños, los comerciales de alimentos dirigidos a niños utilizan la diversión y el sabor en vez del valor nutricional como principal atractivo. Las propagandas que comercializan los establecimientos de comida rápida tienden a describir la experiencia de la comida y la marca y no el producto que están comercializando.

EFFECTOS DE LA PROMOCIÓN DE ALIMENTOS EN EL CONOCIMIENTO, PREFERENCIAS Y COMPORTAMIENTO HACIA DICHS PRODUCTOS

El conocimiento se refiere a la percepción general de que si es "bueno" o "malo" comer un determinado producto y el entendimiento de lo que constituye una dieta balanceada. También incluye el conocer el valor nutricional de los diferentes alimentos y la capacidad de entender la composición de alimentos procesados y conceptos nutricionales. Las preferencias alimentarias se refieren al gusto y preferencia por ciertos productos. El comportamiento alimentario incluye la compra y comportamientos asociados a la compra, consumo, dieta y estado de salud. La compra incluye compra individual y para la casa, el comportamiento asociado a la compra se refiere a aquel destinado a influir sobre los padres para que compren un producto en particular. El comportamiento alimentario se refiere a un consumo único (como la cantidad de alimento ingerido en una ocasión) o a consumo a corto

plazo (como la selección de alimentos a ser consumidos en el día) y patrones de consumo auto-reportados (como un reporte sobre la frecuencia de ingestión de dulces).

Reacción de los niños a la promoción de alimentos

Estudios previos han conseguido una asociación significativa entre la capacidad de identificar correctamente comerciales de televisión y el índice de masa corporal³⁶. La capacidad de identificar correctamente comerciales de televisión se asocia de una manera significativa con un aumento en la ingesta después de la exposición a dichos comerciales¹⁵. Los niños obesos reconocen un número mayor y una mayor proporción de comerciales de alimentos comparado con comerciales de otros productos³⁶. Las principales formas de examinar la reacción infantil a los comerciales es mediante la evaluación de la capacidad del niño de recordar el comercial, si le gustó el comercial y su actitud hacia el mismo, la percepción de que el comportamiento asociado a la compra haya sido desencadenado por el comercial, la reacción a regalos y envoltorios gratis y el deseo por los alimentos promocionados. Los niños recuerdan los comerciales de alimentos⁴³⁻⁴⁴ y estos tienden a ser sus favoritos⁴⁴⁻⁴⁵. Además, ellos comentan la promoción de alimentos con amigos y familiares^{44,46} y piden a los padres que le compren los alimentos promocionados^{44,47}. Los regalos y envoltorios atraen la atención de los niños y estimulan la demanda por los productos^{45,48-49}. Se puede concluir que las estrategias de comercialización poseen un importante poder de persuasión en la población infantil.

Influencia de la promoción de alimentos en la preferencia por alimentos

La exposición a comerciales de alimentos se asocia con cambios significativos en la preferencia de los niños por determinados alimentos^{35,50-55}. Después de observar comerciales de ciertos alimentos, los niños prefieren consumir alimentos altos en grasas, sal o azúcar en vez de alimentos más nutritivos⁵⁶. Esto es evidente aun en niños pequeños donde ciertos comerciales logran cambiar las preferencias de dichos niños por determinadas marcas³⁴⁻³⁵. La capacidad de reconocer los comerciales de alimentos se asocia con mayor consumo al ver dichos comerciales³⁶. Los niños obesos

reconocen un mayor número de comerciales de alimentos comparados con otros comerciales y comparados con niños de peso normal³⁶.

Influencia de la promoción de alimentos en la compra y el comportamiento asociado con la compra

Como es de suponer, existe una clara asociación entre la exposición a comerciales en general y el deseo de adquirir los productos comercializados⁵⁷⁻⁵⁸. Esto por supuesto se aplica también a los comerciales de alimentos y juguetes. La exposición a televisión y medios de comunicación en general está asociado con la subsecuente petición por alimentos y bebidas⁵⁹. Después que el niño ha sido bombardeado con estos mensajes de compra, viene el deseo verbalizado del niño hacia los padres para que estos adquieran los productos promovidos en los comerciales³⁴. Existe una relación entre la atención dedicada a los comerciales y los intentos de influenciar las compras de los padres en el supermercado⁶⁰. La promoción de bocadillos/meriendas/golosinas bajos en grasas en las maquinas vendedoras de los mismos aumentaron su compra en escuelas secundarias independientemente del precio⁶¹. Por lo tanto se puede concluir que la exposición a la promoción de alimentos modifica el comportamiento asociado a su compra^{53,60}.

Influencia de la promoción de alimentos en el consumo alimentario

La exposición a comerciales de alimentos afecta el consumo de alimentos en niños. Por ejemplo, la exposición a comerciales de alimentos reduce la probabilidad, a la hora de escoger un bocadillo/meriendas/golosinas, de consumir frutas o jugo de naranja en vez de un dulce^{52,62}. También se ha observado que aumenta el consumo de calorías provenientes de bocadillos/meriendas/golosinas presentados en una bandeja⁶³. Existe una asociación entre la exposición a comerciales de alimentos y la frecuencia de comer bocadillos/meriendas/golosinas y consumo de ciertos alimentos⁶⁴⁻⁶⁵. Estudios recientes han demostrado que los niños que ven comerciales de alimentos comen más. Niños expuestos a comerciales de alimentos durante 14 minutos comen 8.8 gramos más que los niños expuestos a comerciales de otros productos no relacionados con alimentos. En estas condiciones, comer mientras se ve televisión con comerciales de

alimentos por 30 minutos al día, llevaría a un consumo adicional de 94 kcal diarias y un aumento de aproximadamente 5 kg por año si esto no es compensado por una reducción en la ingesta en otros momentos del día o por un aumento en la actividad física⁶⁶. Los efectos de los comerciales de televisión en el consumo de alimentos son evidentes incluso en niños muy pequeños como lo evidencia un estudio llevado a cabo por Miller y col⁶⁷ donde en niños con una edad promedio de 3 años cada hora adicional frente al televisor conllevó a un aumento significativo en la ingesta de bebidas azucaradas, comidas rápidas, carnes rojas y procesadas, calorías totales, calorías provenientes de grasas. Esto se acompañó por una disminución en el consumo de frutas y vegetales, fibra y calcio. Un estudio realizado en niños de 5 a 7 años de edad, reportó que la exposición a comerciales de alimentos aumentó el consumo de todos los alimentos presentados excepto frutas, este efecto se observó tanto en niños obesos como en niños de peso normal³⁷. En niños con edades comprendidas entre 9 y 11 años, la exposición a comerciales de alimentos aumentó la ingesta después de ver el comercial, este aumento fue significativo cuando se comparó con la exposición del mismo grupo de niños a comerciales de juguetes y ocurrió independientemente del peso de los niños. Sin embargo, el mayor consumo ocurrió en los niños obesos en quienes la ingesta aumentó en un 134% seguidos de niños con sobrepeso (101%) y niños de peso normal (84%)¹⁵.

ESTRATEGIAS DE MERCADEO EN PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO

Los niños que habitan en países en vías de desarrollo tienden a ser más vulnerables a los comerciales de alimentos no saludables porque (i) están menos familiarizados con comercialización en general, (ii) son utilizados como punto de entrada por las compañías ya que los niños tienden a responder a los comerciales mejor que sus padres y (iii) dichos niños podrían asociar, las marcas de las compañías multinacionales occidentales con un estilo de vida moderno y deseable⁶⁸.

RECOMENDACIONES PARA EL FUTURO

Debido a las razones expuestas anteriormente, existe una preocupación internacional en relación con el aumento de la explotación

comercial de niños, especialmente niños en edades tempranas ya que estos, no son capaces de: (i) entender la finalidad de los comerciales, (ii) discriminar entre un programa y un comercial, (iii) entender la relación entre escogencia de alimentos y el desarrollo de problemas nutricionales crónicos *a posteriori*^{38,42,69}. Los comerciales de alimentos dirigidos a niños interfieren y probablemente minimizan los mensajes de salud promovidos por los gobiernos, los expertos en nutrición, escuelas y padres. Este problema está siendo considerado actualmente por los estados miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las Naciones Unidas⁷⁰⁻⁷¹ y es el tópico de las recientes regulaciones impuestas a comerciales en el Reino Unido⁷².

Existe una gran disparidad entre países en el manejo del mercadeo de alimentos a niños. Algunos países, tienen restricciones limitadas en la comercialización de alimentos poco saludables mientras que en otros no existe ninguna forma de limitación de ningún tipo de comercialización. Los códigos individuales de las industrias de alimentos y bebidas también varían según el país, la definición de niño y los tipos de promoción ofrecidos. La agencia Consumers International (CI) está llevando a cabo una campaña para que la OMS publique estándares internacionales para ser implementados por los gobiernos y empresas productoras de alimentos y bebidas⁷³. Las demandas de CI incluyen:

- Prohibición en radio y televisión de comerciales que promueven alimentos no saludables entre las 6:00 y las 21:00.
- Prohibición de comercialización de alimentos no saludables a niños usando nuevos medios como internet y mensajes de texto.
- Eliminar la promoción de alimentos no saludables en las escuelas.
- Eliminar los regalos, juguetes e ítems coleccionables atractivos para los niños, con la finalidad de promover alimentos no saludables.
- Eliminar el uso de celebridades, caracteres animados, competiciones o regalos para promover alimentos no saludables.

Es muy difícil predecir adecuadamente el efecto de la reducción de los comerciales de alimentos en la incidencia de sobrepeso y obesidad en la infancia ya que en situaciones de la vida real existen demasiados factores a tomar en cuenta. Debido a esto, se creó un modelo matemático

que toma en cuenta todos estos factores y permite estimar el efecto causado por una reducción en la exposición a comerciales de alimentos. Los resultados de la aplicación de este modelo permiten inferir que una abolición completa de comerciales de alimentos en televisión pudiese reducir la prevalencia de obesidad en niños americanos entre aproximadamente 2,5 y 6%. Dada la prevalencia actual de 17% , es posible que 1 de 7 o tal vez hasta 1 de 3 niños no serían obesos en ausencia de comerciales de alimentos y un número comparable de niños con sobrepeso serían de peso normal⁷⁴.

CONCLUSIÓN

La evidencia disponible actualmente demuestra que existe una relación entre la comercialización de alimentos y el aumento patológico de peso en niños. La promoción de alimentos dirigida a ellos está dominada prácticamente por los comerciales de televisión y la gran mayoría de dichos comerciales promueven cereales azucarados, dulces, bocadillos/meriendas/golosinas saladas, bebidas dulces (gaseosas y no gaseosas) y más recientemente, establecimientos de comida rápida. Las dietas comercializadas difieren en una gran proporción de la dieta recomendada para este grupo etario y los tópicos de diversión, fantasía o sabor, en vez de salud y nutrición son los que utilizan para promover alimentos a niños. Por el contrario, las dietas recomendadas reciben muy poca promoción.

También es importante concluir que los comerciales de alimentos ejercen su influencia en niños, particularmente en las aéreas de preferencias por alimentos, comportamiento asociado a la compra y consumo. Estos efectos son significativos, independientes de otras influencias y operan tanto al nivel de marcas como de categorías. Dos factores sugieren que los hallazgos presentados subestiman el efecto que la promoción de alimentos pueda tener en niños. En primer lugar está el hecho de que la literatura disponible se enfoca principalmente en comerciales de televisión, pero los efectos acumulativos de estos más otras formas de promoción y mercadeo, son probablemente mayores. En segundo lugar, los estudios investigan los efectos directos en niños individuales y subestiman los efectos indirectos. Por ejemplo, la promoción de establecimientos de comida rápida no solo

influencia al niño, sino que también puede animar a los padres a comprar las comidas que allí se venden y reforzar la idea de que estos son comportamientos normales y deseables.

La mayoría de los estudios que han obtenido un efecto de los comerciales de alimentos sobre los niños concluye que generalmente dicho efecto es indeseable. Sin embargo, enfocada de una manera apropiada, la comercialización de alimentos pudiese ser utilizada con el fin de promocionar alimentos saludables, como en el caso del estudio de las máquinas vendedoras de bocadillos/meriendas/golosinas donde la promoción animaba a los compradores a escoger los productos con menos contenido de grasa⁶¹. Para concluir, no existe una razón para asumir que la promoción de alimentos en si es factor indeseable, que puede ayudar al deterioro de la salud de los niños sino que es una influencia poderosa que, dependiendo de cómo sea enfocada pudiese ser positiva o negativa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006; 1: 11-25.
2. Institute of Medicine. National Academy of Sciences, Committee on Food Marketing and the Diets of Children and Youth. *Food Marketing to Children and Youth: Threat or Opportunity?*, ed. J.M. McGinnis, J. Gootman, and V.I. Kraak. 2008, Washington, DC: National Academies Press.
3. Magnus A, Haby MM, Carter R, Swinburn B. The cost-effectiveness of removing television advertising of high-fat and/or high-sugar food and beverages to Australian children. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33: 1094-1102.
4. St-Onge MP, Keller KL, Heymsfield SB. Changes in childhood food consumption patterns: a cause for concern in light of increasing body weights. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78: 1068-1073.
5. Lobstein T, Baur LA. Policies to prevent childhood obesity in the European Union. *Eur J Public Health*. 2005; 15: 576-579.
6. Livingstone S. Department of Media and Communications. A Commentary on the Research Evidence Regarding the Effects of Food Promotion on Children Prepared for the Research Department of the Office of Communication (OFCOM). 2004, London School of Economics and Political Science: London.
7. Bernard L, Lavalley C, Gray-Donald K, Delisle H. Overweight in Cree schoolchildren and adolescents associated with diet, low physical activity, and high television viewing. *J Am Diet Assoc*. 1995; 95: 800-802.
8. Anderson RE, Crespo CJ, Bartlett SJ, Cheskin LJ, Pratt M. Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children. *JAMA*. 1998; 179: 938-942.
9. Crespo CJ, Smit E, Troiano RP, Bartlett SJ, Macera CA, Andersen RE. Television watching, energy intake, and obesity in US children: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155: 360-365.
10. Dennison BA, Erb TA, Jenkins PL. Television viewing and television in bedroom associated with overweight risk among low-income preschool children. *Pediatrics*. 2002; 109: 1028-1035.
11. Kaur H, Choi WS, Mayo MS, Harris KJ. Duration of television watching is associated with increased body mass index. *J Pediatr*. 2003; 143: 506-511.
12. Proctor MH, Moore LL, Gao D, Cupples LA, Bradlee ML, Hood MY, Ellison RC. Television viewing and change in body fat from preschool to early adolescence: The Framingham Children's Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27: 827-833.
13. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, Steer C, Sherriff A. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ*. 2005; 330: 1357.
14. Lobstein T, Dobb S. Evidence of a possible link between obesogenic food advertising and child overweight. *Obes Rev*. 2005; 6: 203-208.
15. Halford JC, Boyland EJ, Cooper GD, Dovey TM, Smith CJ, Williams N, Lawton CL, Blundell JE. Children's food preferences: Effects of weight status, food type, branding and television food advertisements (commercials). *Int J Pediatr Obes*. 2007; 24: 1-8.
16. Jago R, Baranowski T, Baranowski JC, Thompson D, Greaves KA. BMI from 3-6 y of age is predicted by TV viewing and physical activity, not diet. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29: 557-564.
17. Viner RM, Cole TJ. Television viewing in early childhood predicts adult body mass index. *J Pediatr*. 2005; 147: 429-435.
18. Jackson DM, Djafarian K, Stewart J, Speakman JR. Increased television viewing is associated with elevated body fatness but not with lower total energy expenditure in children. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89: 1031-1036.
19. Van den Bulck J, Van Mierlo J. Energy intake associated with television viewing in adolescents, a cross sectional study. *Appetite* 2004; 43: 181-184.
20. Francis LA, Lee Y, Birch LL. Parental weight status and girls' television viewing, snacking, and body mass indexes. *Obes Res* 2003; 11: 143-151.

21. Snoek HM, van Strien T, Janssens JM, Engels RC. The effect of television viewing on adolescents' snacking: individual differences explained by external, restrained and emotional eating. *J Adolesc Health*. 2006; 39: 448-451.
22. Ortega RM, Andres P, Requejo AM, Lopez-Sobaler AM, Redondo MR, Gonzalez-Fernandez M. Influence of the time spent watching television on the dietary habits, energy intake and nutrient intake of a group of Spanish adolescents. *Nutr Res* 1996; 16: 1467-1470.
23. Lowry R, Wechsler H, Galuska DA, Fulton JE, Kann L. Television viewing and its associations with overweight, sedentary lifestyle, and insufficient consumption of fruits and vegetables among US high school students: differences by race, ethnicity, and gender. *J Sch Health*. 2002; 72: 413-421.
24. Boynton-Jarrett R, Thomas TN, Peterson KE, Wiecha J, Sobol AM, Gortmaker SL. Impact of television viewing patterns on fruit and vegetable consumption among adolescents. *Pediatrics* 2003; 112: 1321-1326.
25. Matheson DM, Killen JD, Wang Y, Varady A, Robinson TN. Children's food consumption during television viewing. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 1088-1094.
26. Office of Communications. Childhood obesity: food advertising in context. http://www.ofcom.org.uk/research/tv/reports/food_ads/. Accessed Nov 2009. 2004.
27. Federal Trade Commission. Bureau of Economics staff report: Children's exposure to TV advertising in 1977 and 2004. Accessed November 20, 2009 from <http://www.ftc.gov>. 2007.
28. Powell LM, Szczypka G, Chaloupka FJ, Braunschweig CL. Nutritional content of television food advertisements seen by children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2007; 120: 576-583.
29. Furnham A, Abramsky S, Gunter B. A cross-cultural content analysis of children's television advertisements. *Sex Roles*. 1997; 37: 91-99.
30. Lewis MK, Hill AJ. Food advertising on British children's television: a content analysis and experimental study with nine-year olds. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 206-214.
31. Harrison K, Marske AL. Nutritional content of foods advertised during the television programs children watch most. *Am J Public Health*. 2005; 95: 1568-1574.
32. Neville L, Thomas M, Bauman A. Food advertising on Australian television: the extent of children's exposure. *Health Promot Int* 2005; 20: 105-112.
33. Powell LM, Szczypka G, Chaloupka FJ. Exposure to food advertising on television among US children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 553-560.
34. Brody GH, Stoneman Z, Lane TS, Sanders AK. Television food commercials aimed at children, family grocery shopping, and mother-child interactions. *Fam Relat* 1981; 30: 435-439.
35. Borzekowski DLG, Robinson TN. Effect of commercials on preschoolers. *Nutr Res Newslett* 2001; 20: 1-2.
36. Halford JC, Gillespie J, Brown V, Pontin EE, Dovey TM. Effect of television advertisements for foods on food consumption in children. *Appetite* 2004; 42: 221-225.
37. Halford JC, Boyland EJ, Hughes G, Oliveira LP, Dovey TM. Beyond-brand effect of television (TV) food advertisements/commercials on caloric intake and food choice of 5-7-year-old children. *Appetite* 2007; 49: 263-267.
38. Hastings G, Stead M, McDermott L, Forsyth A, MacKintosh AM, Rayner M. Review of research on the effects of food promotion to children. Report prepared for the Food Standards Agency. 2004, Centre for Social Marketing, The University of Strathclyde: Glasgow.
39. Byrd-Bredbenner C, Grasso D. Health, medicine, and food messages in television commercials during 1992 and 1998. *J Sch Health*. 2000; 70: 61-65.
40. Barcus FE, Wolkin R. Children's television: an analysis of programming and advertising. 1977, New York: Praeger Publishers.
41. Hill JM, Radimer KL. A content analysis of food advertisements in television for Australian children. *Aust J Nutr Diet* 1997; 54: 174.
42. Kotz K, Story M. Food advertisements during children's Saturday morning television programming: are they consistent with dietary recommendations? *J Am Diet Assoc* 1994; 94: 1296-1300.
43. Hitchings E, Moynihan PJ. The relationship between television food advertisements recalled and actual foods consumed by children. *J Hum Nutr Diet* 1998; 11: 511-517.
44. Yavas U, Abdul-Gader A. Impact of TV commercials on Saudi children's purchase behaviour. *Market Intell Plann*. 1993; 11: 37-43.
45. Donohue TR. Effect of commercials on black children. *J Advertising Res* 1975; 15: 41-47.
46. Carruth BR, Goldberg DL, Skinner JD. Do parents and peers mediate the influence of television advertising on food-related purchases. *J Adolesc Res* 1991; 6: 253-271.
47. del Toro W, Greenberg BS. Television commercials and food orientations among teenagers in Puerto Rico. *Hisp J Behav Sci*. 1989; 11: 168-177.
48. Carruth BR, Skinner JD, Moran JD, Coletta F. Preschoolers' food product choices at a

- simulated point of purchase and mothers' consumer practices. *J Nutr Educ* 2000; 32: 146-151.
49. Atkin CK. Observation of parent-child interaction in supermarket decision-making. *J Marketing* 1978; 42: 41-45.
 50. Goldberg ME, Gorn GJ, Gibson W. The effects of TV messages for high and low nutritional foods on children's snack and breakfast food choices. *Adv Consum Res* 1978; 5: 540-545.
 51. Goldberg ME, Gorn GJ, Gibson W. TV messages for snacks and breakfast foods: do they influence children's preferences? *J Consum Res* 1978; 5: 73-81.
 52. Gorn GJ, Goldberg ME. Children's responses to repetitive television commercials. *J Consum Res* 1980; 6: 421-424.
 53. Stoneman Z, Brody GH. Immediate and long-term recognition and generalization of advertised products as a function of age and presentation mode. *Dev Psychol* 1983; 19: 56-61.
 54. Heslop LA, Ryans AB. A second look at children and the advertising of premiums. 1980; 6: 414-420.
 55. Norton PA, Falciglia GA, Ricketts C. Motivational determinants of food preferences in adolescents and pre-adolescents. *Ecol Food Nutr* 2000; 39: 169-182.
 56. Robinson TN, Borzekowski DL, Matheson DM, Kraemer HC. Effects of fast food branding on young children's taste preferences. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161: 792-797.
 57. Buijzen M, Valkenburg PM. The impact of television advertising on children's Christmas wishes. *J Broadcast Electron Media.* 2000; 44: 456-470.
 58. Pine K, Nash A. Dear Santa: the effects of television advertising on young children. *Int J Behav Dev.* 2002; 26: 529-539.
 59. Chamberlain LJ, Wang Y, Robinson TN. Does children's screen time predict requests for advertised products? Cross sectional and prospective analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006; 160: 363-368.
 60. Galst J, White M. The unhealthy persuader: the reinforcing value of television and children's purchase-influence attempts at the supermarket. *Child Dev* 1976; 47: 1089-1094.
 61. French SA, Jeffery RW, Story M, Breitlow KK, Baxter JS, Hannan P, Snyder MP. Pricing and promotion effects on low-fat vending snack purchases: the CHIPS Study. *Am J Public Health.* 2001; 91: 112-117.
 62. Gorn GJ, Goldberg ME. Behavioral evidence of the effects of televised food messages on children. *J Consum Res* 1982; 9: 200-205.
 63. Jeffrey DB, McLellarn RW, Fox DT. The development of children's eating habits: The role of television commercials. *Health Educ Quart* 1982; 9: 174-189.
 64. Ritchey N, Olson C. Relationships between family variables and children's preference for consumption of sweet foods. *Ecol Food Nutr.* 1983; 13: 257-266.
 65. Bolton RN. Modeling the impact of television food advertising on children's diets, in *Current Issues and Research in Advertising*, J.H. Leigh and C.R.J. Martin, Editors. 1983. p. 173-199.
 66. Harris JL, Bargh JA, Brownell KD. Priming effects of television food advertising on eating behavior. *Health Psychol.* 2009; 28: 404-413.
 67. Miller SA, Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Gillman MW. Association between television viewing and poor diet quality in young children. *Int J Pediatr Obes* 2008; 3: 168-176.
 68. Hastings G, McDermott L, Angus K, Stead M, Thomson S. The extent, nature and effects of food promotion to children: A review of the evidence. July 2006, World Health Organization (WHO).
 69. Oates C, Blades M, Gunter B. Children and television advertising: When do they understand persuasive intent? *J Consumer Behav* 2001; 1: 238-245.
 70. United Nations System Standing Committee on Nutrition. Statement by the Working Groups on Nutrition throughout the Life Cycle and Nutrition, Ethics and Human Rights. Available from: <http://www.unsystem.org/scn/Publications/AnnualMeeting/SCN34/>. 2007: Rome.
 71. World Health Organisation (WHO). WHO European Charter on counteracting obesity. WHO European Ministerial Conference on Counteracting Obesity. Available from: <http://www.euro.who.int/Documnet/E89567.pdf>. 2006: Denmark.
 72. Ofcom. Ofcom publishes final Statement on the television advertising of food and drink products to children Available from: <http://www.ofcom.org.uk/media/mofaq/bdc/foodadsfaq/>. 2007
 73. The junk food trap. Marketing unhealthy food to Asia Pacific. Consumers International. 2008: Kuala Lumpur.
 74. Veerman JJ, Van Beeck EF, Barendregt JJ, Mackenbach JP. By how much would limiting TV food advertising reduce childhood obesity. *Eur J Public Health* 2009; 19: 365-369.

ESTEATOSIS HEPÁTICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS: ASOCIACIÓN CON ADIPOSIDAD, LÍPIDOS, INSULINA Y ENZIMAS HEPÁTICAS

Nolis Camacho¹, Mayela Guillén¹, Giobely Gil^{1,3}, Mariela Paoli², Zarela Molina¹, Rosanna Cicchetti¹, Yudisay Molina¹, Isabel Parra¹.

¹Servicio de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo, Departamento de Pediatría. ²Servicio de Endocrinología, Departamento de Medicina. ³Servicio de Gastroenteritis, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Estudiar la frecuencia de presentación de esteatosis hepática (EH) en un grupo de niños y adolescentes obesos y su asociación con medidas antropométricas, niveles de lípidos sanguíneos, resistencia a la insulina y aminotransferasas.

Métodos: Se incluyeron 22 niños y adolescentes obesos (IMC > pc97) entre 6 y 13 años de edad, con promedio de 9,28 ± 1,9 años, 59% de sexo masculino y 41% femenino. Se tomaron tensión arterial y medidas antropométricas, incluyendo cintura, y se calcularon índice de masa corporal (IMC), área grasa y área muscular. Se hicieron determinaciones sanguíneas de glicemia e insulina en ayunas y post-prandial, lípidos y aminotransferasas. Con estos datos se calculó el índice de resistencia insulínica, HOMA-IR. Se realizó ecografía hepática con transductores entre 3 y 5 MHz para determinar la presencia de EH de acuerdo a la presencia de ecogenicidad, atenuación del sonido y visualización de vasos y diafragma.

Resultados: El 45% (10/22) de los participantes presentó EH, 6 de sexo femenino y 4 de masculino, diferencia que no llegó a ser significativa. En el 14% la EH fue leve, en el 27% moderada y en el 4% severa. Se observó asociación significativa de la presencia de EH con elevación de la aspartato aminotransferasa (AST; p=0,029) y de la alanina aminotransferasa (ALT; p=0,003). No fue significativa la asociación con resistencia a la insulina y alteraciones lipídicas. Los niños con EH presentaron valores significativamente más altos de IMC (p<0,005), cintura (p<0,005), área grasa (p<0,05), insulina post-prandial (p<0,05), AST (p<0,0001), ALT (p<0,0001) y fosfatasas alcalinas (p<0,0001) que aquellos sin EH. En el análisis de regresión logística, con la presencia de EH como variable dependiente, se encontró que el IMC fue la variable antropométrica explicativa más significativa (p=0,018; IC 95%: 1,12-3,52), y la AST la variable bioquímica explicativa más significativa (p=0,032; IC 95%: 1,02-1,63).

Conclusiones: La EH es una complicación frecuente de la obesidad en niños y adolescentes, y se asocia con los indicadores de adiposidad, principalmente el IMC, así como con los niveles de aminotransferasas.

Palabras clave: Hígado graso, obesidad, niños y adolescentes

ABSTRACT

Objectives: To study the frequency of hepatic steatosis (HS) in a group of obese children and adolescents and its association with anthropometric measurements, blood lipid levels, insulin resistance and aminotransferase.

Methods: Twenty-two obese children (BMI > PC97) between 6 and 13 years old, (9.28 ± 1.9 years), 59% male and 41% female were included. Blood pressure and anthropometric measurements, including waist, were taken, and body mass index (BMI), fat and muscle area were calculated. Determinations of blood glucose and insulin in fasting and post-prandial, lipids and aminotransferases were made. With these data insulin resistance index, HOMA-IR was calculated. A liver ultrasound with transducers between 3 and 5 MHz was performed to study the presence of HS, according to the echogenicity, sound attenuation and visualization of vessels and diaphragm.

Results: Forty-five percent (45%) of participants presented HS, 6 female and 4 male, a difference that did not become significant. In 14% the HS was mild, 27% moderate and 4% severe. Significant association was observed between the presence of HS and the elevated levels of aspartate aminotransferase (AST, P = 0.029) and alanine aminotransferase (ALT, P = 0.003). There was not a significant association with insulin resistance and lipid abnormalities. Those children with HS showed significantly higher values of BMI (p < 0.005), waist (p < 0.005), fat area (p < 0.05), postprandial insulin (p < 0.05), AST (p < 0.0001), ALT (p < 0.0001) and alkaline

Artículo recibido en: Septiembre 2009. Aceptado para publicación en: Diciembre 2009.

Dirigir correspondencia a: Dra. Nolis Camacho. nolispediatra@hotmail.com

phosphatase ($p < 0.0001$) than those without HS. The logistic regression analysis, with the presence of HS as the dependent variable, showed that BMI was the most significant explanatory anthropometric variable ($p = 0.018$, CI 95%: 1,12-3,52), and AST the most significant explanatory biochemistry variable ($p = 0.032$, CI 95%, 1,02-1,63).

Conclusion: Hepatic steatosis is a common complication of obesity in children and adolescents, and it is associated with indicators of adiposity, mainly BMI, and with aminotransferase levels.

Key words: Fatty liver, obesity, children and adolescents

INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática (EH), es la fase inicial de la entidad denominada hígado graso no alcohólico (HGNA), caracterizada por la acumulación anormal de grasa en los hepatocitos, sin consumo de cantidades excesivas de alcohol. Es la alteración metabólica más frecuente a nivel hepático, la cual resulta de un desequilibrio entre la síntesis y la secreción hepatocítica de triglicéridos¹⁻⁴. Según el porcentaje de hepatocitos afectados, la EH se clasifica en leve, cuando están afectados menos del 25% de los hepatocitos, moderada, de 25 a 50% y severa, más de 50% de los hepatocitos afectados⁵. Se pueden distinguir dos categorías morfológicas, la EH macrovesicular, que traduce un daño crónico, donde el citoplasma está ocupado por una sola gran vacuola, que desplaza y rechaza al núcleo hacia la periferia, y la microvesicular, que se trata habitualmente de un daño celular agudo, en el que las células aparecen al microscopio de luz con múltiples vacuolas pequeñas intracitoplasmáticas, sin desplazamiento del núcleo y que son positivas con tinciones para grasas; ocasionalmente se pueden combinar ambas morfologías. Cuando además de la acumulación grasa existe inflamación hepática y grados variables de fibrosis, se denomina esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la cual puede progresar a cirrosis y eventualmente a carcinoma hepatocelular^{6,7}.

Desde que fue descrita por J. Ludwig en 1980⁸, el impacto epidemiológico, así como el número de publicaciones sobre esta entidad ha sido enorme, estimándose la prevalencia de EH no alcohólica del 20% en la población general, y del 50-74% en individuos obesos; sería potencialmente la hepatopatía más común en Estados Unidos⁹⁻¹¹. En la población pediátrica se ha descrito un 2,6 a 9,6% de prevalencia, con cifras de 12 a 80% en niños obesos^{6,12,13}. Debido a la diversidad de definiciones y de modalidades diagnósticas, su prevalencia varía ampliamente. Por otro lado, alrededor del 90% de los

aumentos inexplicables de aminotrasferasas son causados por EH no alcohólica. Existen factores asociados a la EH, tales como: obesidad y sobrepeso (69-100%), diabetes mellitus tipo 2 (36-75%), hiperlipidemia (20-80%), síndrome metabólico y fármacos^{11,14}.

La EH es usualmente asintomática, sin embargo puede producir dolor en hipocondrio derecho y hepatomegalia lisa, firme, a veces dolorosa³. Ningún examen de laboratorio dará elementos típicos de la enfermedad, aunque el aumento de la aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) o gama-glutamyl-transpeptidasa (GGT), pueden ser elementos útiles para orientar su diagnóstico¹²⁻¹⁵. La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear, permiten el diagnóstico certero de EH, pero debido a sus costos y difícil disponibilidad, se reservan para casos especiales. Por la ausencia de invasividad, bajo costo, inocuidad y alta disponibilidad, la ecografía es el método por imágenes más accesible para el diagnóstico de esta patología hepática^{16,17}. Cuando la ecografía informa un aumento de la ecogenicidad hepática ("hígado brillante"), acompañado de una atenuación del haz sonoro en los sectores profundos del hígado, se debe plantear el diagnóstico de EH¹⁸⁻²⁰. En la laparoscopia, la observación del típico color amarillento de la superficie hepática permite el diagnóstico de esteatosis y el estudio histológico mediante biopsia hepática, es el patrón de oro en el diagnóstico de esta enfermedad^{15,21-24}.

La tendencia actual de los niños y jóvenes en el mundo, incluyendo en nuestro país, es hacia la obesidad, por lo que nos propusimos estudiar la frecuencia de EH no alcohólica en pacientes obesos y determinar su asociación con las variables antropométricas y los niveles de lípidos, de insulina y de enzimas hepáticas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población: Se incluyeron 22 niños y adolescentes obesos entre 6 y 13 años de edad, con promedio de $9,28 \pm 1,9$ años, 59% de sexo

masculino y 41% femenino, procedentes de las Consultas de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo, de la consulta de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes y de la población escolar evaluada en un estudio epidemiológico previamente realizado²⁵. Todos eran obesos, diagnosticados por un índice de masa corporal (IMC-Peso/Talla²) mayor o igual al percentil 97 según las curvas venezolanas para edad y sexo²⁶. Los padres autorizaron el ingreso al estudio y se consideraron los siguientes criterios de exclusión: enfermedades endocrinas conocidas, síndromes genéticos, antecedentes de hepatitis viral aguda o crónica y uso de drogas antiéplicas y hepatotóxicas.

PROCEDIMIENTOS

1. Evaluación nutricional antropométrica: Se realizaron mediciones de dimensiones corporales: peso, talla, cintura, pliegue del tríceps y circunferencia del brazo. En cada sesión y antes de iniciar el trabajo, los instrumentos fueron calibrados y examinados para garantizar su perfecto estado; las técnicas de medición empleadas fueron las recomendadas por el National Health and Nutrition Examination Survey de 2000²⁷. Con estos datos se calcularon el IMC, el área grasa y el área muscular²⁶. Se consideró normalidad entre los percentiles 10 y 90. Para determinar obesidad abdominal se utilizó el valor de la cintura mayor al percentil 90 de las curvas de referencia para una muestra de niños africanos-americanos publicada por Fernández et al en el año 2004²⁸, ya que no se cuenta con curvas venezolanas. La tensión arterial se tomó con un tensiómetro de mercurio con manguito apropiado. El registro de la tensión arterial se realizó por el método auscultatorio; para ello se sentó previamente al paciente durante 5 minutos, con los pies en el suelo y los brazos a nivel del corazón; el manguito se insufló 20 a 30 mm Hg por encima del valor al cual dejó de percibirse el pulso radial; luego se desinfló el brazalete a una velocidad aproximada de 2 mm Hg por segundo. Se registró como presión arterial sistólica el valor observado en la fase I de Korotkoff, y como presión arterial diastólica la desaparición de los sonidos de Korotkoff (fase V). Se consideró pre-hipertensión arterial (Pre-HTA) en aquellos niños cuya TA estuvo entre percentil 90 y 97 e hipertensión (HTA) en aquellos sobre el percentil 97.

2. Evaluación Bioquímica: Luego de un ayuno de 10 horas, a todos los pacientes se les realizó glicemia en ayunas y post-prandial por el método de glucosa oxidasa, insulinemia basal y postprandial por quimioluminiscencia (Siemens Health Care Diagnostics). Con estos datos se calculó el índice de resistencia insulínica, Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR), según la fórmula: $\text{Insulinemia (mU/mL)} \times \text{Glicemia (mmol/L)} / 22,5^{29}$. Como referencia para hacer diagnóstico de hiperglicemia en ayunas, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, se utilizaron los criterios aceptados en la actualidad plasmados en el Consenso Nacional de Diabetes³⁰ y para el HOMA-IR, se consideró resistencia a la insulina un nivel $>2,5$. El colesterol total (Ct), el colesterol de la lipoproteína de alta densidad (C-HDL) y los triglicéridos (Tg) se determinaron por el método enzimático colorimétrico. El colesterol de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) se determinó por la fórmula de Friedewald: $\text{C-LDL} = \text{CT} - (\text{Tg}/5 + \text{C-HDL})$. Para el diagnóstico de elevación de Tg se tomó un valor por encima de 110 mg/dL y de Ct por encima de 170 mg/dL (percentil 90 de la referencia nacional)³¹ y para el diagnóstico de elevación de C-LDL y disminución del C-HDL en niños se utilizaron los criterios del National Cholesterol Education Program³² (mayor de 130 y menor de 35 mg/dL, respectivamente). Las AST, ALT y las fosfatasas alcalinas se determinaron por el método conocido de Reitman S. y Frankel S. El límite superior normal de la AST fue de 40 U/mL y de la ALT fue de 38 U/mL.

3. Evaluación ecográfica: El estudio ecográfico se realizó con ecógrafo ATL UM9, ATL 5000, Siemens Vectra y Sonosite, con transductores entre 3 y 5 MHz. Se tomaron placas con 6 cortes previamente establecidos con técnica estandarizada, sin cambiar la ganancia. Estos incluyen: un corte a nivel del lóbulo hepático izquierdo, otro en relación a la vesícula, un corte a nivel de la bifurcación portal, otro a nivel de las venas hepáticas, otro en lóbulo hepático derecho incluyendo riñón y uno de bazo. Se diagnosticó Esteatosis Hepática, cuando existió aumento de la ecogenicidad de la glándula. Se determinó la presencia de infiltración grasa y se clasificó ésta en leve, moderada o severa. Los criterios ecográficos a evaluar fueron: a) Aumento de la ecogenicidad respecto al riñón.

Evaluación ultrasonográfica de la severidad de esteatosis			
Grados	Ecogenicidad (Aumento)	Sonido (Atenuación)	Vasos y diafragma (Visualización)
Leve	Leve	No	Normal
Moderada	Moderada	Si	Leve alteración
Severa	Severa	Si	Mala o ausente

b) Áreas no comprometidas, definidas como zonas específicas del hígado sin infiltración grasa. c) Visualización de la pared de vasos portales y diafragma. d) Atenuación del sonido. e) Hepatomegalia.

Análisis Estadístico: Recogida la información se elaboró una base de datos en el programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* para Windows Versión 15.0 (S.P.S.S.). Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y porcentajes y para las cuantitativas promedio y desviación estándar. Se calculó el porcentaje de presentación de EA y de las otras alteraciones clínicas y metabólicas en la muestra de niños estudiada. Se aplicó la prueba de Chi Cuadrado (χ^2) o el Test de Fisher para establecer la asociación de la EH con las variables estudiadas. Se aplicó el test de t de student para establecer las diferencias de las variables cuantitativas en relación al sexo y la presencia de EA. Se realizó un análisis de regresión logística con la presencia de EH como variable dependiente, para determinar la influencia de las variables estudiadas. Se utilizó un nivel de significación del 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

En la tabla I se presentan los datos clínicos y antropométricos de los 22 niños estudiados según el sexo. Todos eran obesos, con un IMC $>pc97$. No se observaron diferencias significativas en la edad, peso, talla, IMC, cintura, área grasa, área muscular y tensión arterial, en relación al sexo. Con respecto a la frecuencia de alteración de las variables clínicas y antropométricas, se observó que el 86,4% (6 de sexo femenino y 13 masculino) de los niños presentó un aumento de sus reservas proteicas, evaluadas a través del área muscular ($>pc97$), la cual mostró una asociación estadística marginal con el sexo masculino (test de Fisher $p=0,055$); el 72,7% (6 de sexo femenino y 10 masculino) un área grasa aumentada ($<pc97$), manifestación de reserva energética; el 63,6% (6 de sexo femenino y 8 masculino) una

obesidad central y el 9,1% (1 de cada sexo) presentaron pre-HTA; no hubo casos de HTA (Fig. 1).

La glicemia, insulina y HOMA se encontraron dentro de la normalidad y no fueron diferentes en relación al sexo, aunque el HOMA tuvo una tendencia a presentar valores más altos en el sexo femenino. Los lípidos estuvieron en niveles aceptables, excepto el de los Tg que fue mayor a 110 mg/dL ($123,36 \pm 43,9$), percentil 90 de nuestra población y se observaron significativamente más altos en el sexo masculino ($138,23 \pm 37,2$ vs $101,89 \pm 45,8$; $p < 0,05$); los niveles de Ct y C-LDL no fueron significativamente diferentes pero tendieron a ser mayores en el sexo femenino, mientras que los de C-HDL tendieron a ser más bajos. Las aminotransferasas AST ($34,67 \pm 24,66$ vs $18,15 \pm 11,2$; $p < 0,05$) y ALT ($33,78 \pm 20,84$ vs $17,85 \pm 13,1$; $p < 0,05$) estuvieron significativamente más altas en el sexo femenino. No hubo diferencias en las fosfatasas alcalinas.

En la Fig. 2 se representa el porcentaje de pacientes con alteración de las variables bioquímicas estudiadas. La alteración más frecuentemente observada fue la disminución del C-HDL, el 68,2% (15 pacientes) tuvo un nivel menor de 35 mg/dL; le siguió la hipertrigliceridemia (Tg >110 mg/dL) en el 63,6% ($n=14$) de los niños, la hipercolesterolemia en 7 niños, el 31,8% (Ct >170 mg/dL), aunque se debe señalar que solo uno de los niños tuvo un C-LDL alto (mayor de 130 mg/dL); la ALT estuvo alta (>38 U/mL) en el 27,3% (6 pacientes) y la AST (>40 U/mL) en el 18,2% (4 niños); se observó resistencia a la insulina, con valores de HOMA mayores de 2,5 en el 22,7% (5 niños) e hiperglicemia en el

Tabla I. Datos clínicos y antropométricos de los niños obesos según sexo.

Variables	Masculino n=13 (59%)	Femenino n=9 (41%)	Total n=22
Edad (años)	8,81 \pm 1,7	9,96 \pm 2,0	9,28 \pm 1,9
Peso (kg)	42,58 \pm 9,1	49,17 \pm 12,7	45,28 \pm 10,9
Talla (cm)	1,35 \pm 0,1	1,39 \pm 0,1	1,37 \pm 0,1
IMC (kg/m ²)	23,04 \pm 2,7	24,87 \pm 2,7	23,78 \pm 2,8
Cintura (cm)	77,58 \pm 9,2	83,39 \pm 10,1	80,00 \pm 9,8
Área Grasa	2076,5 \pm 582,5	2101,10 \pm 659,1	2086,58 \pm 599,6
Área Muscular	3225,37 \pm 441,1	3714,31 \pm 928,3	3425,39 \pm 707,1
TAS (mm Hg)	100,38 \pm 8,8	107,78 \pm 14,81	103,41 \pm 11,9
TAD (mm Hg)	68,46 \pm 5,5	69,44 \pm 6,3	68,86 \pm 5,8

Datos presentados en X \pm DE.

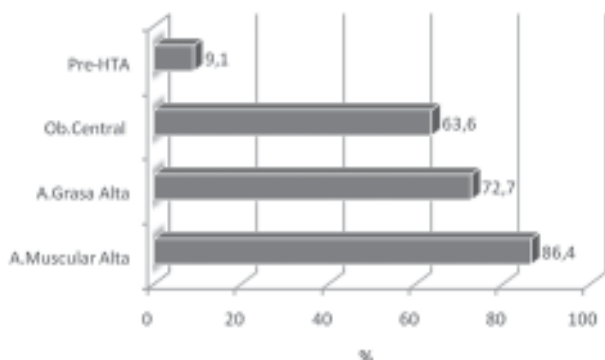


Fig. 1. Frecuencia de niños con alteración de las variables clínicas y antropométricas estudiadas

18,2%, tres pacientes con glicemia en ayunas mayor de 100 mg/dL y uno con glicemia postprandial mayor de 140 mg/dL. No hubo casos con diabetes mellitus. De éstas alteraciones, los Tg mostraron asociación con el sexo, siendo más frecuente la hipertrigliceridemia en el sexo masculino (11 de sexo masculino vs 3 de femenino; test de Fisher p=0,022) y las ALT, que se observaron elevadas con más frecuencia en el sexo femenino (5 de sexo femenino vs 1 de masculino; test de Fisher p=0,023). El resto de las alteraciones no presentó asociación con el sexo.

La EH se presentó en el 45% de los niños obesos estudiados, 6 de sexo femenino y 4 de masculino, diferencia que no llegó a ser significativa. La EH leve se observó en 3 niños (14%), 2 de sexo femenino y 1 masculino; la forma moderada fue la presentación mas frecuente, en 6 niños (27%), 3 de cada sexo y la

Tabla II. Niveles sanguíneos de las variables bioquímicas estudiadas en los niños obesos, según sexo.

Variables	Masculino n=13 (59%)	Femenino n=9 (41%)	Total n=22
Glicemia Ay (mg/dL)	86,23 ± 9,9	89,00 ± 23,9	87,36 ± 16,6
Glicemia post (mg/dL)	107,00 ± 23,67	91,22 ± 22,0	100,55 ± 23,8
Insulina Ay (uU/mL)	8,88 ± 4,9	10,19 ± 5,7	9,41 ± 5,2
Insulina post (uU/mL)	23,68 ± 14,0	26,22 ± 14,8	24,72 ± 14,0
HOMA-IR	1,84 ± 0,9	2,36 ± 2,0	2,05 ± 1,4
Tg (mg/dL)	138,23 ± 37,2	101,89 ± 45,8*	123,36 ± 43,9
Ct (mg/dL)	145,62 ± 26,6	151,89 ± 34,5	148,18 ± 29,46
C-LDL (mg/dL)	77,76 ± 27,8	98,62 ± 27,7	86,29 ± 29,0
C-HDL (mg/dL)	39,69 ± 19,9	33,00 ± 6,9	36,95 ± 16,0
AST (U/mL)	18,15 ± 11,2	34,67 ± 24,66*	24,91 ± 19,3
ALT (U/mL)	17,85 ± 13,1	33,78 ± 20,84*	24,36 ± 18,1
F A (U/mL)	78,15 ± 34,2	93,89 ± 28,8	84,59 ± 32,4

Datos presentados en X ± DE.

Tg: triglicéridos; Ct: colesterol total; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa.

* p < 0,05

forma severa se presentó en una niña (4%) (Ver Fig. 3). En la Tabla III se muestra la asociación de la presencia de EH con las variables estudiadas, siendo significativa con la AST, ya que ningún paciente sin EH tuvo elevación de la misma, mientras que el 40% con EH tuvo elevación (Test de Fisher p=0,029); fue aún más significativa la asociación con la ALT, porque ningún paciente sin EH presentó elevación de ALT, mientras que el 60% de aquellos con EH tenía elevación de la misma (Test de Fisher p=0,003). No fue significativa la asociación con el sexo, aunque hubo una mayor frecuencia de EH en el sexo femenino, ni con la resistencia a la insulina, o las alteraciones lipídicas. Es de hacer notar que solo un paciente tuvo todos los lípidos normales; el resto presentó algún tipo de alteración lipídica.

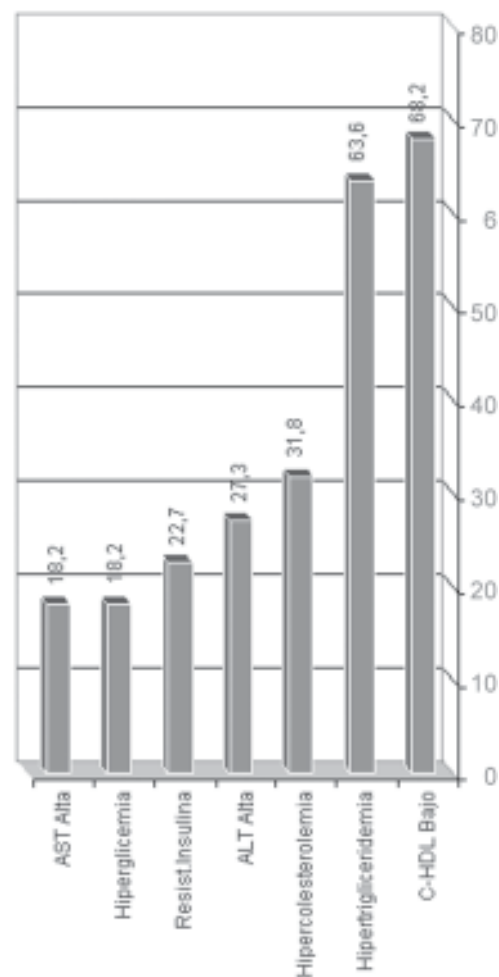


Fig. 2. Frecuencia de alteración de las variables bioquímicas estudiadas en los niños obesos. AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa

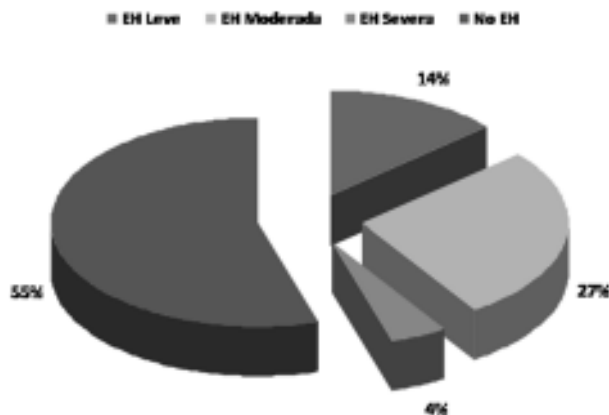


Fig. 3. Frecuencia de presentación de esteatosis hepática (EH) en los niños obesos

Al clasificar los pacientes de acuerdo a la presencia de EH, se evidenció que aquellos con la alteración hepática presentaron valores significativamente más altos de IMC ($25,63 \pm 2,82$ vs $22,24 \pm 1,59$; $p < 0,005$) de cintura ($86,30 \pm 9,58$ vs $74,67 \pm 6,35$; $p < 0,005$) y del área grasa ($2403,89 \pm 607,80$ vs $1822,15 \pm 465,15$; $p < 0,05$), lo que sugiere la relación de EH con la adiposidad. De igual manera, se observó que estuvieron significativamente más elevados los niveles insulina post-prandial ($30,95 \pm 10,64$ vs $19,52 \pm 14,77$; $p < 0,05$), de AST ($40,60 \pm 17,87$ vs $11,83 \pm 6,24$; $p < 0,0001$), de ALT ($38,30 \pm 17,72$ vs $12,75 \pm 6,63$; $p < 0,0001$) y de fosfatasas alcalinas ($109,50 \pm 19,20$ vs $63,83 \pm 25,82$; $p < 0,0001$) (Tabla IV). El área muscular, el HOMA, la glicemia y los lípidos, no fueron diferentes entre aquellos con y sin EH. Al

Tabla III. Asociación entre la presencia de esteatosis hepática (EH) y el sexo, la alteración de las aminotransferasas, el HOMA y la dislipidemia en los niños obesos.

Variables	Sí EH n=10 (100%)	No EH n=12 (100%)	Test de Fisher
Femenino	6 (60,0)	3 (25,0)	0,09
Masculino	4 (40,0)	9 (75,0)	
AST Normal	6 (60,0)	12 (100)	0,029
AST Elevada	4 (40,0)	—	
ALT Normal	4 (40,0)	12 (100)	0,003
ALT Elevada	6 (60,0)	—	
HOMA Normal	6 (60,0)	11 (91,7)	0,07
HOMA Alto	4 (40,0)	1 (8,3)	
Dislipidemia	9 (90,0)	12 (100)	0,455
No Dislipidemia	1 (10,0)	—	

Valores representan Número (Porcentaje)

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa

realizar el análisis de regresión logística, con la presencia de EH como variable dependiente, se encontró que entre las variables antropométricas, el IMC fue la variable explicativa más significativa ($p = 0,018$; IC 95%: 1,12-3,52), por encima de la cintura y el área grasa; entre las variables bioquímicas, la AST ($p = 0,032$; IC 95%: 1,02-1,63) fue la que mostró mayor significancia como variable explicativa de la EH, mayor que la ALT, las fosfatasas alcalinas y las demás variables estudiadas.

DISCUSIÓN

La obesidad es un síndrome o trastorno nutricional multifactorial complejo con causas genéticas, conductuales y ambientales, constituye la forma más común de malnutrición en los países desarrollados y en muchos en vías de desarrollo³³⁻³⁵. Un estudio epidemiológico reciente en nuestra ciudad, Mérida, Venezuela, demostró que la frecuencia de sobrepeso y obesidad en escolares fue de 23,5% (sobrepeso 13,8% y obesidad 9,7%), mayor a la obtenida en el año 2005 que era de 15,4%²⁵. La obesidad se ha incrementado en proporciones epidémicas y su prevalencia en

Tabla IV. Variables antropométricas y bioquímicas en los niños obesos, clasificados según la presentación de esteatosis hepática (EH).

Variables	Sí EH n=10	No EH n=12
Edad (años)	$9,76 \pm 1,51$	$8,88 \pm 2,19$
IMC (kg/m ²)	$25,63 \pm 2,82$	$22,24 \pm 1,59^{**}$
Cintura (cm)	$86,30 \pm 9,58$	$74,67 \pm 6,35^{**}$
Área Grasa	$2403,89 \pm 607,80$	$1822,15 \pm 465,15^*$
Área Muscular	$3703,27 \pm 884,04$	$3193,82 \pm 431,83$
Glicemia Ay (mg/dL)	$91,30 \pm 20,52$	$84,08 \pm 12,50$
Glicemia post (mg/dL)	$107,70 \pm 28,23$	$94,58 \pm 18,59$
Insulina Ay (mU/mL)	$10,98 \pm 6,10$	$8,10 \pm 4,02$
Insulina post (mU/mL)	$30,95 \pm 10,64$	$19,52 \pm 14,77^*$
HOMA-IR	$2,54 \pm 1,88$	$1,65 \pm 0,76$
Tg (mg/dL)	$123,30 \pm 43,14$	$123,42 \pm 46,39$
Ct (mg/dL)	$148,90 \pm 28,28$	$147,58 \pm 31,66$
C-LDL (mg/dL)	$89,84 \pm 30,39$	$83,34 \pm 28,87$
C-HDL (mg/dL)	$34,50 \pm 12,67$	$39,00 \pm 18,63$
AST (U/mL)	$40,60 \pm 17,87$	$11,83 \pm 6,24^{***}$
ALT (U/mL)	$38,30 \pm 17,72$	$12,75 \pm 6,63^{***}$
Rel AST/ALT	$1,40 \pm 1,14$	$1,17 \pm 0,88$
Fosfat. Alcalin. (U/mL)	$109,50 \pm 19,20$	$63,83 \pm 25,82^{***}$

Datos presentados en $X \pm DE$. IMC: índice de masa corporal; Tg: triglicéridos; Ct: colesterol total; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa

* $p < 0,05$ ** $p < 0,005$ *** $p < 0,0001$

niños y adolescentes va en aumento, sin que se hayan iniciado estrategias preventivas globales y coordinadas para evitarlo³⁶⁻³⁹.

En este grupo de niños y adolescentes con obesidad, al igual que en la gran mayoría de los estudios al respecto^{33,39-41}, se confirma la asociación de la obesidad infantil con una alta frecuencia de obesidad visceral, de pre-HTA, de dislipidemia, principalmente déficit de C-HDL y elevación de Tg y de resistencia a la insulina, factores considerados de riesgo cardiovascular. No se observaron casos de diabetes mellitus o HTA, sin embargo, en otros estudios se han comunicado complicaciones aún más severas de la obesidad desde la edad pediátrica que las halladas por nosotros, tales como una verdadera HTA⁴², insulinoresistencia asociada a intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2^{43,44}, disfunción endotelial⁴⁵, síndrome metabólico y arterosclerosis temprana⁴⁶.

En relación con la esteatosis hepática, esta es una entidad cuya importancia ha sido reconocida recientemente como un desorden hepático pediátrico⁴. Su patogénesis no está completamente esclarecida, sin embargo, se sugiere un evento inicial donde existe un desorden en la captación, síntesis, degradación y/o secreción hepática de ácidos grasos libres que llevan a la acumulación de lípidos en los hepatocitos, resultando en esteatosis macrovesicular; estos cambios hacen al hígado susceptible para un segundo evento que puede resultar en cambios inflamatorios y progresión de la enfermedad⁴. La progresión del estado de EH hacia la esteatohepatitis no alcohólica en adultos osciló entre 26 y 37% de los pacientes en un periodo de seguimiento de 3 a 6 años, y la continuación hacia cirrosis fue documentada en el 9% de los pacientes⁴⁷⁻⁴⁹; los factores de riesgo independientemente asociados a esta progresión fueron la diabetes y la presencia de fibrosis en la biopsia inicial. En niños, es difícil determinar la historia natural de la EH debido a la ausencia de estudios prospectivos a largo plazo; A-Kader y col.⁵⁰ recientemente comunicaron el seguimiento de 18 niños con EH durante 28 meses, encontrando que no hubo cambios en 8 de los pacientes, 3 tuvieron regresión del cuadro después de la pérdida de peso y 7 mostraron progresión de la fibrosis, incluyendo 1 paciente que hizo una cirrosis, luego de una significativa ganancia de peso en corto tiempo.

La excesiva adiposidad, característica de la obesidad se ha asociado con un desbalance entre citoquinas protectoras como la adiponectina y citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT \pm), con un predominio de éste último, lo que conduce a trastornos en la acción de la insulina (resistencia a la insulina) con acumulación grasa, inflamación y muerte celular⁴. De allí la alta frecuencia de EH en la obesidad, la cual se ha reportado que afecta del 57 al 74% de los individuos adultos, mientras que en la población general se describe en el 10 a 24%^{6,10,51}. La prevalencia de hígado graso diagnosticado por ecografía en 810 escolares del norte de Japón fue de 2,6%⁵²; en niños y adolescentes obesos oscila entre 22 y 52% según algunos autores^{13,51} y entre 12 y 80% según otros⁶. En nuestro grupo de niños obesos se encontró una frecuencia del 45% de EH, con un grado moderado de afectación en la mayoría de ellos, cifra similar a la reportada en la literatura; además, se comprobó que el grupo de niños con EH presentó niveles significativamente más altos de IMC, de circunferencia abdominal, de área grasa, de insulina post-carga de glucosa y principalmente de niveles de aminotransferasas y fosfatasa alcalinas. De éstas variables, el IMC entre las medidas antropométricas y la AST entre las bioquímicas, fueron las que tuvieron más peso en el análisis de regresión logística. La presencia de EH tuvo una asociación muy significativa con la elevación de AST y ALT.

Similar a nuestros resultados, el hígado graso se ha reconocido como una causa frecuente e importante de elevación de aminotransferasas y de daño hepático crónico⁵³. Las enzimas hepáticas pueden ser normales en niños con EH y los niveles normales de aminotransferasas no excluyen el diagnóstico⁴, de hecho, en nuestro grupo, el 60% de los niños con EH tenía niveles normales de AST y el 40% de ALT, sin embargo, es de hacer notar que todos aquellos niños obesos sin EH tenían niveles normales de aminotransferasas y los niveles promedio de estas enzimas fueron significativamente más altos en los pacientes con EH, a pesar de que todos eran obesos. Así, un paciente obeso con elevación de las aminotransferasas tiene una alta probabilidad de presentar hígado graso no alcohólico.

Según algunos autores, la resistencia a la insulina es el factor más reproducible en el desarrollo del HGNA¹³; Sung y col.⁶ en su estudio sobre los hallazgos clínicos e histológicos de 80 niños con HGNA, encontraron que todos tenían sobrepeso u obesidad y el 96% tenían resistencia a la insulina, con niveles promedio del índice HOMA-IR en el grupo de niños que presentaba esteatosis simple de $4,7 \pm 3,3$; en nuestro grupo de niños obesos, solo el 22,7% presentaba resistencia a la insulina y los valores de HOMA-IR en el grupo con esteatosis fueron mucho menores, de $2,54 \pm 1,88$ y no se observó asociación estadística entre la presencia de EH y la resistencia a la insulina. Los niveles de insulina y del índice HOMA-IR en nuestra población infantil son característicamente más bajos que los reportados en estudios similares en la literatura, situación que ha sido observada y comentada anteriormente⁵⁴.

De manera similar, en este grupo de pacientes no se pudo establecer asociación entre la presencia de EH y la dislipidemia ya que todos los pacientes, excepto uno, presentaron algún tipo de alteración lipídica. Los niveles promedio de los lípidos del grupo de niños y adolescentes obesos con EH no fueron diferentes de aquellos sin EA. Nuestros resultados coinciden con los de otros estudios^{55,56} y difieren de otros donde se reporta una asociación de EH con hipertrigliceridemia⁵⁷. El perfil lipídico de nuestros pacientes con EH estaba menos alterado que el de los pacientes con esteatosis simple en el estudio de Sung y col.⁶, excepto por el nivel de C-HDL, que fue mucho menor en nuestro grupo de pacientes ($34,50 \pm 12,67$ vs $54,6 \pm 15,8$). Esta disminución del C-HDL fue evidente incluso en los pacientes sin EH y ha sido un hallazgo en la mayoría de los trabajos realizados en niños de nuestra ciudad²⁵ situación que debe ser analizada en estudios epidemiológicos más completos.

Con respecto al sexo, la literatura señala una mayor frecuencia de hígado graso en las niñas⁵⁸⁻⁶⁰, aunque estudios recientes han mostrado una afectación similar entre los sexos, y hasta una mayor frecuencia en los niños⁴. En este grupo de niños obesos, la EH fue más frecuente en el sexo femenino, aunque no de manera significativa.

En la ecosonografía, método diagnóstico utilizado en este estudio, la infiltración grasa del hígado produce un incremento difuso en

la ecogenicidad, comparada con la de los riñones y tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93% para detectar esteatosis simple, en comparación con la biopsia hepática¹³; otros trabajos han reportado una sensibilidad hasta del 100%⁶¹. Es un método aceptado para diagnosticar EH, sobre todo si se asocia con las determinaciones de enzimas hepáticas. La biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico del HGNA y es el único método que puede diferenciar esteatohepatitis y fibrosis de una esteatosis simple, sin embargo, es un procedimiento de alto costo e invasivo por lo que no se usa de rutina en la edad pediátrica, pero se debe realizar ante la sospecha de progresión de la enfermedad.

La asociación de obesidad con otros factores de riesgo puede potenciar el desarrollo de una esteatosis hepática; se debe descartar su presencia en aquellos niños obesos con acantosis nigricans, resistencia a la insulina y/o hiperglicemia o diabetes, síndrome metabólico, niveles elevados de triglicéridos y bajos de C-HDL y principalmente, con elevación de aminotransferasas⁶²⁻⁶⁴.

Es urgente la necesidad de desarrollar estrategias adecuadas de fomento de la salud, para promover cambios en los hábitos alimentarios y en la actividad física desde la edad infantil, con el objeto de formar hábitos y conductas que permanezcan en el tiempo, como medidas preventivas de la obesidad y de sus complicaciones, incluyendo el HGNA. La participación comunitaria y de las escuelas es fundamental en cualquier intervención que espere obtener éxito en la población. Este debe ser un compromiso de los miembros de toda la comunidad, en especial del pediatra y del resto del equipo de salud.

Con estos resultados, se puede concluir que la EH es una complicación frecuente de la obesidad en niños y adolescentes, y se asocia con los indicadores de adiposidad, principalmente el IMC, así como con los niveles de aminotransferasas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freneau E, Pessayre D. Steatoses, phospholipidoses et lesions pseudo-alcooliques hépatiques d'origine medicamenteuse. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:H36-H43.
2. Teli MR, James O, Burt A, Benett M, Day C. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-1719.

3. Thaler H. Síndrome del hígado graso no alcohólico. In: Findor J, Sapunar, I. Enfermedades del hígado y las vías biliares. Buenos Aires: Akadia, 1990:737-744.
4. A-Kader HH. Nonalcoholic fatty liver disease in children living in the obeseogenic society. *World J Pediatr* 2009;5:245-254.
5. Silverman M, O'Brien K, Long S, Leggett N, Khazanie P, Pories W, Norris H, Caro J. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1349-1355.
6. Sung Ko J, Min Yoon J, Ran Yang H, KyungMyung J, Ryeung Kim H, Hoon Kang G, Jung-Eun Cheon, Kee Seo, J. Clinical and histological features of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Dig Dis Sci* 2009;54:2225-2230.
7. Hubscher SG. Histological assessment of nonalcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 2006;49:450-465.
8. Ludwig J, Viggiano R, McGill D, Oh BJ. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
9. El-Hassan A, Ibrahim E, Al-Mulhim F, Nabhan A, Chamas M. Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence of patients management. *Br Radiology* 1992;65:774-778.
10. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce L, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-117.
11. Jick SS, Stender M, Myers M. Frequency of liver disease in type 2 diabetic patients treated with oral antidiabetic agents. *Diabetes Care* 1999;2:1067-1071.
12. Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr* 2007;26:409-415.
13. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-1229.
14. James O, Day C. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998;29:495-501.
15. Scherlock S, Doodley J. Nutritional and metabolic liver disease. In: *Disease of the liver and biliary system*. 9th. Ed. Londres: Blackwell, 1993:408-33.
16. Rumack C, Wilson S, Charboneau W. *Diagnostic ultrasound*; Mosby; 1998, second edition; Pag. 110-112.
17. Wilson S, Rosen I, Chin-Sang H, Arenson A. Fatty infiltration of the liver: An imaging challenge. *J Can Assoc Radiol* 1982; 33: 227-232.
18. Segura J. *Ecografía en patología digestiva*. Barcelona: Doyma, 1990:1-20.
19. Cohen H. Técnicas diagnósticas: ecografía abdominal. *Actualidad Med (Montevideo)* 1985:35-40.
20. Bruguera C. *Ecografía hepática*. In: Bruguera C. *Ecografía abdominal*. Barcelona: Salvat, 1982: 35-69.
21. Findor, J. *Laparoscopia*. In: Findor J, Sapunar I. *Enfermedades del hígado y las vías biliares*. 2da. ed. Buenos Aires: Akadia, 1990:267-278.
22. Burta M, Swen R, Peters T, Simpson K. Hígado graso no alcohólico. Causas y complicaciones. In: Rodes J, Benhamou P, Bircher J, Mcintyre N, Rizzetto M. *Tratado de hepatología clínica*. Barcelona: Masson-Salvat, 1993:1007-1014.
23. Pinto H, Baptista A, Camilo M, Valente A. Non alcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996;41:172-179.
24. Powell E, Cooksley W, Hanson R, Searle J, Halluday J, Powell L. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
25. Paoli M, Uzcátegui L, Zerpa Y, Gómez-Pérez R, Camacho N, Molina Z, Cichetti R, Villarroel V, Fargier A, Arata-Bellabarba G. Obesidad en escolares de Mérida, Venezuela: asociación con factores de riesgo cardiovascular. *Endocrinol Nutr* 2009;56:218-226.
26. López M, Landaeta M. *Manual de crecimiento y desarrollo*. Caracas: Fundacredesa; 1991.
27. National Health and Nutrition Examination Survey. *Anthropometry procedures manual Dic 2000*;1-65 [citado 12 Dic 2006]. Disponible en: www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/bm.pdf
28. Fernández J, Redden D, Pietrobelli A, Allison D. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-american, and mexican-american children and adolescents. *J Pediatr* 2004;145:439-444.
29. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-2539.
30. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. *Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes. Consenso Nacional de Diabetes tipo 2*. Caracas: Traduccencia; 2003. p. 131-132.
31. Méndez-Castellano H, Bosch V, López M. Tablas de triglicéridos y colesterol. Percentiles según intervalos de edad y sexo. *Fundacredesa. Proyecto Venezuela* 1993. *Arch Venez Puer Ped* 1994;57:34-5.
32. National Cholesterol Education Program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. Publication

- No. 91-2732. Bethesda: National Institutes of Health; 1991.
33. Shonfeld C. Obesity in children. Consideration on the causes and treatment.. *Clin Ped N Am* 1997;2:361-384.
 34. Sharma S, Cruickshank J. Cultural differences in assessing dietary intake and providing relevant dietary information to British African Caribbean population. *J Hum Nutr Diet* 2001;14:449-456.
 35. Seidell J. Obesity. A growing problem. *Acta Paediatr*. 1999 (Suppl), 428:46-50.
 36. Toro A, Leist. La Obesidad, un problema emergente en pediatría. Conferencia magistral del VII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutricion 24-27 de Octubre de 2001. *Nutr Hosp*. 2002, XVII: 75-79.
 37. Ebbeling C, Pawlak D, Ludwig D. Childhood obesity public health crisis, common sense cure. *Lancet* 2002;360:473-482.
 38. Franhbock G. Childhood obesity: time of action not complacency: *Br Med J* 2000;320: 325-324.
 39. Lurbe E, Alvarez V, Liao Y, Tacons J, Cooper R, Cremades B. The impact of obesity and body fat distribution on ambulatory blood pressure in children and adolescents. *Am J Hypertens* 1998; 11: 418-424.
 40. Dietz VW. Health consequence of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998; 101: 518-525.
 41. Pokka KV, Raitakari GT. Serum lipoprotein in children and young adults, determinants and treatment strategies. *Current Opin Lipidol* 1996;7:183-187.
 42. Hamidi A, Fakhrzadeh H, Moayyeri A, Pourebrahim R, Heshmat R, Noori M, Rezaeikhah Y, Larijani B. Obesity and associated cardiovascular risk factors in Iranian children: a cross-sectional study. *Pediatr Int* 2006;48:566-571.
 43. Perez Martin A, Raynaud E, Merier J. Insulin resistance and associated metabolic abnormalities in muscle, effects of exercise. *Obesity* 2001;2:47-59.
 44. Arslanian SA. Metabolic differences between Caucasian and African American children and the relationship to type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15 (Suppl):509-517.
 45. Steinberger J, Daniels S, Eckel R, Hayman L, Lustig R, Mc-Crindle B, et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents. A scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009;119:628-47.
 46. Weghuber D, Zaknun D, Nasel C, Willforth-Ehringer A, Muller T, Boriss-Riedl M, Widhalm K. Early cerebrovascular disease in a 2-year-old with extreme obesity and complete metabolic syndrome due to feeding of excessively high amounts of energy. *Eur J Pediatr* 2007; 166:37-41.
 47. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of non-alcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42:132-138.
 48. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a clinical hispathological study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2042-2047.
 49. Fassio E, Alvarez E, Domínguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004;40:820-826.
 50. A-Kader HH, Henderson J, Vanhoesen K, Ghishan F, Bhattacharyya A. Nonalcoholic fatty liver disease in children: a single center experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:799-802.
 51. Matteoni CA, Younossi ZN, Gramlich T, Boparai N, Lin YC, Mc Cullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419.
 52. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, Kusano Y. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dos Sci* 1995;40:2002-2009.
 53. Willimans R, Walters B, Patil S, Reuben A, Mosselli Y, Ridy L. Ninety patients with non alcoholic steatohepatitis. Insulin resistance, familial tendency and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:21-23.
 54. Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, Camacho N, Cichetti R, Villarroel V, Arata-Bellabarba G, Lanes R. The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatric Diabetes* 2008; 9:464-471.
 55. Pacheco L, Piñeiro R, Fragoso T, Valdes M, Martinez R. Hígado graso no alcohólico en niños obesos. *Rev Cubana Pediatr* 2006; 78: on line.
 56. Knobler H, Schattner A, Zhornicki J, Malnick S, Keter D, Sokolovskaya N, Lurie Y, Bass DD. Fatty liver — an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999;92:73-79.

57. Bonet B, Barrio A, Quintanar A, Alaves M, Nevado M. Esteatosis y cirrosis hepática asociada a resistencia insulínica en niños; posibles mecanismos fisiopatológicos. *An Esp Pediatr* 2002;56:353-356.
58. Marian A, Baker A, Dhawan A. Fatty liver disease in children. *Arch Dis Child* 2004; 89:648-652.
59. Valle M, Gascon F, Martos R. Infantile obesity: a situation of atherothrombotic risk? *Metabolism* 2000;49:672-675.
60. Lobstein T, Frelut M. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev* 2003;4:195-200.
61. Cohen H, González M, Ramirez M. Etiología y diagnóstico de la esteatosis hepática. *Rev Med Uruguay* 1997; 13:37-44.
62. Mc Cullough A. Pathophysiology of non alcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: Supl 1: 17-29.
63. Wiskowska A, Feldstein A. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: A review. *Curr Opin Pediatric* 2005;17:636-641.
64. Ida S, Yoshimura N. NASH in children. *Nippon Rinsho* 2006;64:1168-1172.

AGRADECIMIENTO

Se agradece el financiamiento del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico (CDCHT) de la Universidad de Los Andes, bajo los códigos M-846-05-07-A y ADG-M10.

HIPERFOSFATASEMIA TRANSITORIA DE LA INFANCIA. A PROPÓSITO DE DOS CASOS. Caso clínico

Lilia Uzcátegui-Saughí

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: La hiperfosfatasemia transitoria benigna de la infancia (HTI) describe un aumento temporal pero significativo de las fosfatasas alcalinas (FA) séricas en niños y adolescentes, sin enfermedad hepática u ósea, que se normalizan semanas o meses después. Presentación de dos casos de HTI.

Métodos: Se presentan las características clínicas, de laboratorio, la densidad mineral ósea (DMO) y se realiza revisión de la literatura.

Casos Clínicos: Se estudiaron dos casos de HTI. **Caso clínico 1.** Niña de 7.6 años con antecedente de artritis reumatoide infantil y déficit ponderal. Los últimos 4 meses ha sufrido infección respiratoria de vías altas, sin otras alteraciones clínicas, bioquímicas, ni densitométricas, excepto los valores de FA (1650U/L), logrando normalización de FA (240 U/L) al año de seguimiento. **Caso clínico 2.** Niño de 10,1 años, con sobrepeso sin patologías previas y niveles altos de FA (1200 U/L), con evolución favorable y espontánea a los 8 meses (260 U/L)

Conclusiones: La HTI es una enfermedad autolimitada y benigna que se resuelve espontáneamente. Afecta a los niños, sin evidencia clínica o de laboratorio de trastorno óseo, hepático o endocrino. Cursa con elevación de las FA que pueden llegar a ser 3-20 veces por encima de los valores normales para la edad, y la mayoría de las veces, se normalizan antes de los 4 meses. La etiología es desconocida, pero su hallazgo en el contexto de virosis respiratorias y gastrointestinales indica una probable etiología infecciosa. Conocer la benignidad de esta entidad es determinante para evitar exploraciones complementarias innecesarias a nuestros pacientes.

Palabras claves: Hiperfosfatasemia; Fosfatasas alcalinas.

ABSTRACT

Objective: To report two cases of benign transient hyperphosphatasemia of infancy (BHTI).

Methods: Clinical, laboratory finding and bone mineral density (BMD) results are presented and the literature about BHTI is reviewed.

Clinical Cases: We studied two cases of BHTI. **Case 1.** Girl of 7.6 years old with a history of rheumatoid arthritis and weight deficit. The last 4 months she has suffered upper respiratory tract infection, without other clinical, biochemical, or densitometric alteration except for high alkaline phosphatase (ALP) values (1650 U/L). ALP values were normalized spontaneously one year later. **Case 2.** Male child of 10.1 years old, overweight, without personal pathologies, with high levels of ALP (1200U/L) wich showed a favorable and spontaneous normalization at 8 months (260 U/L).

Conclusions: The BHTI is a benign self-limited disease that resolves spontaneously, without clinical or laboratory evidence of bone, liver or endocrine disorder. It courses with elevation of ALP, 3-20 times above normal values for age, and most of the time are normalized within 4 months. The exact etiology is unknown, but their finding in the context of respiratory and gastrointestinal viruses, indicates a probable infectious etiology. The BHTI should be considered in the diagnostic evaluation of hyperphosphatasemia in order to avoid unnecessary tests.

Keywords: Hyperphosphataemia; Alkaline phosphatase.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de hiperfosfatasemia transitoria benigna de la infancia (HTI) se establece por los hallazgos de una elevación marcada pero transitoria de los niveles de fosfatasas alcalinas (FA) durante la infancia y adolescencia, en ausencia de otros hallazgos clínicos o

paraclínicos de enfermedad ósea o hepática¹⁻⁴. El nivel de FA en suero cambia con la edad; se encuentra discretamente elevado durante los 3 primeros meses de vida, variable en la edad infantil y aumenta en la pubertad dos a tres veces por encima del nivel adulto durante 1 o 2 años. Este aumento es relacionado con el

Artículo recibido en: Noviembre 2009. Aceptado para publicación en: Diciembre 2009.

Dirigir correspondencia a: Dra. Lilia Uzcátegui. @hotmail.com

estirón de hueso durante la pubertad. El embarazo es otra condición fisiológica que causa incrementos de la FA hasta tres veces por encima de niveles normales, debido a la producción aumentada de FA por tejidos fetales y placentarios.

La elevación de la FA generalmente es un hallazgo incidental durante una rutina de laboratorio o en niños con varias enfermedades de la infancia; los niveles de FA generalmente retornan a la normalidad en pocos meses han descrito casos aislados de normalización en tiempos mayores; La HIT no es una entidad que genere peligro para la vida y es considerada como un fenómeno benigno y autolimitado^{4,5}. La patogénesis de esta condición no se ha definido todavía; un aumento de la síntesis de FA estimulado por la vitamina D fue sugerido por Crofton⁶, quien estudió 35 niños con HTI encontrando un aumento en FA, tanto de la isoenzima hepática como de la ósea, más un aumento en la concentración plasmática de 25-hidroxivitamina D. La vitamina D puede estimular ambas isoenzimas ya que están codificadas por un solo gen en el cromosoma 1. Otro mecanismo posible es un déficit en la depuración de FA de la circulación, lo que parece ser el mecanismo más probable. Esto podría deberse a infecciones virales⁴ o al exceso de residuos siálicos en la molécula⁷. La presencia de la isoenzima ósea, de la fragmentada de origen hepático⁸ y las isoformas atípicas de FA¹¹ se consideran evidencia de una disminución del aclaramiento de la FA en enfermedades virales. Van Hoof and De Broe⁹ and Crofton⁶ encontraron un momento pico estacional de diagnóstico (agosto a diciembre) de HTI en los niños.

La HTI se ha descrito en niños con leucemia y linfoma¹⁰ y después del trasplante hepático¹¹. El curso es similar a la HTI en niños sin malignidad o trasplante, con la excepción de un niño que había recibido un trasplante y cuyos niveles séricos de FA se normalizaron tardíamente, después de 16 meses. La hiperfosfatemia benigna también ha sido

reportada en adultos¹². Un tipo familiar asintomático persistente de hiperfosfatemia fue descrito en una familia con un patrón sugestivo de herencia autosómica dominante¹³. Otra forma de hiperfosfatemia persistente familiar se asoció con retraso mental y convulsiones; esta forma parece ser heredada como un rasgo autosómico recesivo y estuvo presente antes del inicio de la terapia anticonvulsiva.

En los últimos años ha venido apareciendo mayor número de casos en la literatura, probablemente debido al mayor interés que se presta a esta entidad y a su frecuencia en la práctica clínica.

CASOS CLÍNICOS

Se estudiaron dos casos con elevación brusca de la fosfatasa alcalina (FA) de causa desconocida, en ambos casos se realizaron las siguientes determinaciones sanguíneas: hemograma, fórmula y recuento leucocitario, glucosa, nitrógeno ureico, creatinina, proteínas totales y fraccionadas, transaminasas séricas, calcio, fósforo, parathormona (PTH) y niveles de isoenzima ósea de FA. De manera adicional se realizó densitometría ósea de cuerpo total y ecografía abdominal.

Casos 1: Escolar, femenina de 7,6 años, prepupal, se le practica analítica de rutina por un cuadro de dolor abdominal inespecífico, detectándose una cifra de fosfatasa alcalina de 1.650 U/L, con antecedente personal de artritis reumatoide infantil e infecciones respiratorias altas recurrentes, sin antecedentes familiares de interés, sin ingesta de medicación en las semanas previas. El dolor abdominal cedió espontáneamente a los pocos días. Exploración: Peso 17,200 gr. (p 3). Talla 1,20 cm (p 50). No hallazgos patológicos en la exploración por órganos. Se realizaron pruebas de laboratorio que se muestran en las tablas I y II, observándose un perfil general normal, metabolismo calcio-fósforo y PTH normales.

Tabla I. Resultados de exámenes de laboratorio de los dos casos

Casos	Hb (g %)	Hto (%)	Leuc (mm ³)	Plaquet (mm ³)	Urea (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	CT (mg/dL)	TG (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	AST U/L	ALT U/L	Ac. Úrico (mg/dL)
1	12,0	36	9.800	456.000	29	0,6	204	147	94	30	24	2,8
2	12,8	38,4	8.400	368.000	26	0,5	180	110	88	24	18	2,5

Tabla II. Resultados de estudios metabólicos de los dos casos

Casos	FA basal (U/L)	FA final (U/L)	FAO basal (U/L)	FAO final (U/L)	Calcio mg/dl	Fósforo mg/dl	DMO g/cm ²	PTH pg/ml	AST (U/L)	ALT (U/L)
1	1650	240	578,60	137,0	10,2	4,7	1.082	40	18	36
2	1200	260	334,82	130,0	9,7	3,8	0.990	42	16	32

FA: fosfatasa alcalina; FAO: fosfatasa alcalina ósea PTH: paratohormona; (AST): aspartato-aminotransferasa; (ALT): alanina-aminotransferasa.

Caso 2: Escolar masculino de 10,1 años, peso: 56,00 (> p97) talla: 1,44 cm (p90) IMC: 27,05 con acantosis nigricans en cuello, estadio puberal tanner II, sin antecedentes patológicos, referido por hallazgo bioquímico de elevación de FA y sobrepeso, con transaminasas, creatinina, calcio, fósforo, PTH y hemograma normales, densitometría ósea acorde a su edad (Tablas I y II). En ambos pacientes se midió la isoenzima ósea de la FA observándose aumento de la misma. Las FA se normalizaron transcurridos 12 meses desde el diagnóstico, como se muestra en la tabla de cronología sérica de FA (Tabla III).

Tabla III. Cronología de normalización de los niveles séricos de la fosfatasa alcalina.

CRONOLOGÍA	Caso 1	Caso 2
Al momento del diagnóstico	1655	1250
1 mes	1650	1200
3 meses	1130	650
6 meses	980	597
8 meses	760	260
12 meses	240	—

Tabla IV. Criterios diagnósticos de hiperfosfatemia transitoria de la infancia

- Edad menor de 5 años
- Síntomas variables aparentemente no relacionados que van desde la normalidad hasta síndrome severos neurológicos o gastrointestinales
- Ausencia de lesión ósea o hepática en la exploración física
- Ausencia de analítica de alteración ósea o hepática a excepción del aumento espectacular de la fosfatasa alcalina.
- Elevación de las isoenzimas óseas y hepáticas de la fosfatasa alcalina
- Normalización de los valores de las fosfatasa antes de los 4 meses.

Tomado de Kraut, 1985⁵

DISCUSIÓN

La fosfatasa alcalina (FA) es un éster ortofosfórico hidrolasa que interviene en la fosforilación y desfosforilación de diversos metabolitos a nivel hepático así como en el proceso de mineralización ósea. Presenta diversas isoenzimas genéticamente diferentes y codificadas en cuatro locis independientes¹. Estas isoenzimas son: la FA de células germinales, FA placentaria, FA intestinal y la FA de tejido inespecífico, que se presenta en hueso, hígado, pulmón, riñón, glándula adrenal y leucocitos^{1,14}.

En la población pediátrica, en condiciones fisiológicas, la FA total está constituida en un 85% por la fracción ósea y en un 15% por la fracción hepática¹⁵. Los niveles aumentan en la pubertad dos a tres veces su valor y permanecen sobre los valores de los adultos durante uno o dos años, este aumento esta en relación con el brote de crecimiento de la pubertad y es más precoz y de menor magnitud en las mujeres que en los varones. En ambos casos, el aumento de la FA es a expensas de la fracción ósea originada por la mayor actividad osteoblástica característica de estas etapas¹, alcanzando al final de la pubertad, los valores característicos de la población adulta¹².

Se han descrito diversas formas de hiperfosfatemia en la infancia¹⁶:

- Hiperfosfatemia transitoria benigna (la más frecuente)
- Hiperfosfatemia familiar persistente sintomática o asintomática
- Hiperfosfatemia persistente no familiar
- Hiperfosfatemia secundaria a determinadas patologías: malformaciones esqueléticas, anomalías faciales, Paget juvenil que se asocia a un incremento del recambio óseo.

La forma más frecuente es la denominada hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia (HTI) que se define como la elevación desproporcionada y transitoria de la FA sérica en ausencia de datos clínicos y de laboratorio

sugestivos de patología ósea o hepática. Fue descrita por primera vez por Bach en 1954. Posteriormente, en 1985, Kraut⁵ estableció los criterios diagnósticos que aún se mantiene vigentes (Tabla IV). Se han descrito casos que cumplen todos estos criterios salvo la edad, que era superior, como en los dos casos presentados. La HTI debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de cuadros clínicos acompañados de una elevación de las FA. Entre estos diagnósticos diferenciales deben considerarse raquitismo, osteopenia del prematuro, nefropatías, hepatopatías, malabsorción intestinal, hiperparatiroidismo, destrucción ósea por distintas causas.

En nuestros pacientes se descartó la existencia de enfermedad hepática, ósea y de otras causas reconocidas como causantes de elevación de la FA. Ninguno de los paciente recibió tratamiento con cotrimoxazol, fenobarbital, ni recibieron preparados de albúmina parenteral.

Los niveles de la enzima retornan a la normalidad en aproximadamente cuatro a seis meses, si bien se han descrito algunos casos aislados de normalización en lapsos mayores². A diferencia de la mayoría de los casos publicados, nuestros pacientes normalizaron los valores de FA entre los 8 y 12 meses. Aunque la HTI se ha asociado a un gran número de entidades (encefalitis, orquidoblastoma, leucemias, niños con trasplantes, ingesta medicamentosa sobre todo fenobarbital y trimetoprim-sulfametoxazol), la mayor incidencia está en relación con infecciones virales de vías aéreas y gastrointestinales y con retraso ponderal^{1,7}. En el primer caso la paciente presentaba déficit ponderal y antecedente de artritis reumatoide juvenil, así como cuadros respiratorios altos, previos al diagnóstico; en el segundo caso el paciente tenía sobrepeso, en ausencia de otras entidades clínicas, por lo que se no se excluye este fenómeno como un posible rasgo fisiológico, en relación a la maduración y el crecimiento¹³. En la HTI, tanto la exploración física como las determinaciones analíticas son imprescindibles para su diagnóstico. El isoenzimograma electroforético de la FA muestra un aumento característico de las fracciones ósea y hepática. El pico de fosfatasa alcalina alcanza 2 a 20 veces el límite superior de los valores de referencia para edad y sexo, con una media de 4 veces¹⁴. El mecanismo por el que se elevan las FA

permanece sin aclarar aunque se han sugerido diferentes teorías como síntesis o liberación excesiva del tejido de origen, hiperactividad de la enzima circulante o disminución de su aclaramiento plasmático¹⁴. Esta última propuesta es el mecanismo más probablemente implicado. En ambos pacientes la fracción ósea de las FA estaba elevada, y la valoración cronológica de las FA total mostró reducciones progresivas hasta alcanzar la normalidad de las mismas.

Frente a la sospecha HTI es importante realizar seguimiento clínico del paciente con evaluación de FA por semanas o meses. La ausencia de descenso significativo o persistencia en el tiempo del valor elevado hallado inicialmente hacen necesaria la evaluación familiar ya que ha sido descrita la denominada hiperfosfatemia benigna familiar. La ausencia de familiares afectados a la vez que de clínica acompañante, exige un estudio más amplio y un seguimiento periódico que, a la larga, nos permitirá identificar el cuadro como una hiperfosfatemia persistente benigna esporádica o una hiperfosfatemia secundaria^{1,4,16,17}.

El conocimiento de esta entidad evitará exploraciones complementarias innecesarias con el consiguiente beneficio para el paciente, además del beneficio económico.

CONCLUSIÓN

La HTI, es una condición benigna. La etiología de HTI sigue sin estar clara. La investigación bioquímica del aumento sérico de FA en la HTI ha demostrado aumento de las fracciones óseas y/o hepáticas, aunque las investigaciones radiológicas y bioquímicas no han permitido encontrar anormalidades en hueso o en el hígado. Es importante que los clínicos y patólogos clínicos deban considerar la HTI de la infancia y la niñez en el diagnóstico diferencial de un suero con niveles muy elevados de FA, especialmente cuando se trata de un hallazgo aislado, para evitar evaluaciones diagnósticas innecesarias y excesivas.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Pace AL, Osinde ME. Hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia. Una aproximación diagnóstica racional. Arch Argent Pediatr 1999;97:383-390.
2. Al-Herz W, Gonzalez-Mendoza L. Benign transient hyperphosphatasemia. Al-Herz W, L

- Gonzalez-Mendoza: hiperfosfatemia benigna transitoria. *Int Pediatr* 1998;13:155-157.
3. Lobo PL: La importancia de hiperfosfatemia transitoria de la infancia y la niñez para el clínico y el patólogo clínico. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:774-775.
 4. Wolf PL. The significance of transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood to the clinician and clinical pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:774-775.
 5. Kraut JR, Metrick M, Maxwell NR, Kaplan MM. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy. *Am J Dis Child* 1985;139:736-740.
 6. Crofton P. Properties of alkaline phosphatase isoenzymes in plasma of preterm and term neonates. *Clin Chem* 1988;33:1778-1782.
 7. Chisholm JC: Transitorios, hiperfosfatemia benigna alcalina en un adulto. *JAMA* 1986;78:338-341.
 8. Bonjoch MC, Roger AM, Vinallonga SX. Hiperfosfatemia transitoria de la infancia: A propósito de dos casos. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009;11 (suppl.17), e46-e46:1139-7632.
 9. Van Hoof, De Broe, ME. Interpretation and clinical significance of alkaline phosphatase isoenzyme patterns. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1994;31:197-297.
 10. Urayama O, Fujita M, Kobayashi T, Komoda T, Chihara J. Small increases of the serum alkaline phosphatase activity and malignant changes. *Rinsho Byori* 1999;47:56-60.
 11. Canala, M, Di Carlo, MB, Bragantini GC, Trentadue J, Negri G, Gutfraind Z. Transient high alkaline phosphatase activity in serum of a pediatric patient after liver transplantation. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2000;34:31-38.
 12. Gundberg CM, Looker AC, Nieman SD, Calvo MS. Patterns of osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase by age, gender, and race or ethnicity. *Bone* 2002;31:703-708.
 13. Kuse K. Serum alkaline phosphatase isoenzymes in epileptic children. *Eur J Pediatr* 1977; 126:237-242.
 14. Griffiths J, Black J. Separation and identification of alkaline phosphatase isoenzymes and isoforms in the serum of healthy persons by isoelectric focusing. *Clin Chem* 1987;33:2171-2177.
 15. Fishman W. Alkaline phosphatase isoenzymes. *Recent Progress Clin Biochem* 1992;23:99-104.
 16. Riaño Galán I, Rey Galán C, Blanco Joglar J, Humayor Yáñez J, Vargas Zúñiga F. Hiperfosfatemia transitoria de la infancia: dos nuevos casos a una edad inusual. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 370-371.
 17. Barreiro J, Ansedé A, Aneiros C, Gonzalez J, Novo I, Pombo M. Hiperfosfatemia familiar benigna. *An Esp Pediatr* 1992;36:153-154.